



UNIVERSITÀ DI PISA

**DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E
SPERIMENTALE**

Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia

Anno Accademico 2014/2015

**Studio prospettico di confronto dei fattori di rischio per
caduta o sincope nei pazienti anziani che accedono al DEA
di Pisa**

Relatore:

Chiar.mo Prof. Fabio Monzani

Candidato:

Riccardo Evangelisti

INDICE

RIASSUNTO	3
1.INTRODUZIONE	8
1.1 La sincope	8
1.1.1 Epidemiologia della sincope	9
1.1.2 Fisiopatologia e inquadramento diagnostico della sincope	10
1.1.3 La sincope nel paziente anziano	23
1.1.4 <i>Syncope Unit</i> e la gestione ospedaliera	29
1.2 Le cadute	34
1.2.1 Epidemiologia	35
1.2.2 Fisiopatologia della caduta	36
1.2.3 Le complicanze della caduta	38
1.2.4 Cause più frequenti di caduta	40
1.3 Sincope e caduta: cause e processi fisiopatologici in comune	46
2.0 SCOPO DELLO STUDIO.....	52
3.0 MATERIALI E METODI.....	54
3.1 Criteri di inclusione/esclusione	54
3.2 Disegno di studio	55
3.3 Analisi statistica	57
4.0 RISULTATI.....	58
4.1 Caratteristiche della popolazione selezionata	58
4.2 Comorbidità e numero di farmaci associate a caduta accidentale o sincope/presincope	62
4.3 Parametri biochimici nella popolazione in studio	67
4.4 Prevalenze dei farmaci nelle cadute accidentali, sincope/presincope o sincope	68
4.5 Effetto dell'età sui fattori associati a sincope/presincope e caduta	70
4.6 Regressione logistica multivariata	72
5.0 DISCUSSIONE	74
6.0 BIBLIOGRAFIA.....	84

RIASSUNTO

La sincope e la caduta sono due eventi che rappresentano la gran parte degli accessi al Pronto Soccorso (PS) nei pazienti geriatrici. Vari studi prospettici, hanno mostrato che circa il 5-6% delle visite nei Dipartimenti di Emergenza-Urgenza (DEA) ed il 2-6% dei ricoveri ospedalieri sono dovuti a sincope/caduta ed ai traumi correlati; nell'80% dei casi sono coinvolti pazienti di età superiore ai 65 anni. Nel paziente geriatrico con caduta a terra, difficoltosa risulta la diagnosi differenziale tra evento sincopale da ipoafflusso centrale o caduta accidentale (da fragilità) e l'individuazione dei meccanismi fisiopatologici ad essi associati. Determinando i fattori di rischio e i meccanismi alla base della perdita posturale si potrebbe differenziare più facilmente i due eventi (sincope o caduta) ottimizzando il percorso diagnostico.

Il presente studio è stato condotto con lo scopo di valutare nei soggetti con sincope/presincope o caduta (arruolati nel più ampio studio prospettico sulle reazioni avverse ai farmaci nei soggetti anziani che accedono al DEA, condotto dalla U.O. di Geriatria e dalla U.O. di Farmacovigilanza dell'Azienda Ospedaliera-Universitaria Pisana) i fattori di rischio associati a eventi sincopali o a caduta di natura accidentale. In particolare l'obiettivo principale dello studio è stato quello di distinguere in base alla storia clinica ed agli esami strumentali, raccolti al triage, eventuali fattori associati ad un processo sincopale (sia non modificabili come età, sesso, comorbidità etc. che modificabili come i farmaci) in confronto con le cadute accidentali. Particolare attenzione è stata data, oltre ai parametri demografici, alla presenza di comorbidità cardiovascolari (fibrillazione atriale, cardiopatie strutturali, cardiopatie ischemiche, scompenso cardiaco, aritmie, ipertensione arteriosa), neurologiche, depressione, demenza, diabete mellito e muscolo-scheletriche. Inoltre è stata condotta un'analisi sui dati di laboratorio disponibili e sulle singole classi farmacologiche assunte.

Materiali e metodi

Sono stati arruolati pazienti di età superiore a 65 anni afferenti al DEA di Pisa per sincope o caduta con codice di gravità giallo/verde. Per i pazienti che non erano in grado di fornire il consenso all'intervista e/o i particolari anamnestici richiesti nello studio sono stati intervistati i tutori legali.

I pazienti arruolati in questo studio sono stati intervistati direttamente al *triage* da un Geriatra e da un Farmacologo, che hanno raccolto un'attenta anamnesi farmacologica e clinica. Sono state suddivise le cause della perdita di postura in base ai seguenti criteri: cadute accidentali in assenza di segni prodromici (nausea, vertigini, delirio, obnubilamento del *visus*); cadute secondarie a presincopi e/o sincopi (vasovagali, situazionali, ipotensive, cardiogene e iatrogene) di questi quelli con un evento sincopale franco, diagnosticabile chiaramente dall'anamnesi, sono stati analizzati anche singolarmente. Sono stati esclusi i casi in cui la perdita di coscienza, in base agli accertamenti eseguiti in PS, sia stata attribuita a disturbo neurologico come ictus (ischemico o emorragico) o epilessia oltre ad escludere i casi riconducibili a possibili disturbi metabolici (ipoglicemia, iperglicemia, alterazioni degli elettroliti e dell'equilibrio acido/base).

I dati dei tre gruppi (caduta accidentale, presincope/sincope e sincope franca) sono stati analizzati confrontando il gruppo cadute rispetto agli altri due. I test utilizzati sono stati per le variabili non parametriche il test di Chi 2 e la regressione logistica e per i dati parametrici il test t di Student. L'analisi di regressione multivariata *backward* è stata eseguita per valutare quali fossero i fattori più importanti, associati a caduta o sincope/presincope.

Risultati

Abbiamo selezionato per la presenza di cadute o sincope 556 pazienti (17.4 % del totale) di età superiore ai 65 anni dal database comprensivo di 3200 soggetti dello studio epidemiologico prospettico in corso al DEA di Pisa. Di questi 349 (10.9% del totale) sono stati classificati come cadute accidentali e 207 (6.5 % del totale) come cadute precedute da sintomatologia sincopale/presincopale (con perdita o meno di coscienza). Di questo secondo gruppo 131 (4.0%), avevano presentato un evento sincopale franco. Mentre nel gruppo cadute le donne erano il 73.4%, nel gruppo sincope/presincope e sincope la percentuale era il 51.7% ($p<0.01$) e 51.9% ($p>0.01$), rispettivamente. L'età media del gruppo cadute è stata significativamente superiore rispetto al gruppo presincope/sincope e sincope franca (82.2 ± 7.8 vs 79.0 ± 7.5 anni e vs 79.8 ± 7.2 anni, $p<0.01$ e $p=0.01$, rispettivamente). Una tendenza simile altamente significativa è stata ottenuta stratificando per il sesso maschile (81.4 ± 7.4 anni nel gruppo caduta accidentale, 78.0 ± 7.1 e 78.5 ± 6.8 anni nel gruppo presincope/sincope e sincope franca, $p<0.01$ e $p=0.01$). Nelle donne la media delle età è stata significativamente superiore nel gruppo caduta rispetto alla sincope/presincope (82.6 ± 7.8 vs 79.9 ± 7.8 , $p<0.01$) mentre nel confronto tra caduta e con la sincope si è persa la significatività seppur con una media più alta (80.89 ± 7.7 anni, $p=0.10$). Nei tre gruppi la percentuale di pazienti sopra gli 80 anni è stata di 65.0% nelle cadute, 50.2% nelle sincopi/presincopi ($p<0.01$) e 53.4% nelle sincopi ($p<0.01$). Nessuna differenza è stata evidenziata tra i gruppi di studio rispetto ai maggiori parametri laboratoristici (glicemia, creatinina, sodio, potassio, calcio, emoglobina, INR, protrombina, aPTT). Il numero di comorbidità è risultato di 2.5 (± 1.8), 2.6 (± 1.8) e 2.6 (± 2.0) nei gruppi caduta, sincope/presincope e sincope senza alcuna differenza significativa. Il numero medio di farmaci assunti dai soggetti classificati nel gruppo cadute è stato minore rispetto al gruppo presincope/sincope ($p=0.02$) mentre non ha raggiunto la significatività nel confronto tra cadute e sincope ($p=0.19$) con valori medi di farmaci al giorno di 4.4 (± 2.8), 5.1 (± 3.5) e 5.2 (3.8) nei tre gruppi. Nei soggetti sotto gli 80 anni che hanno manifestato una caduta, una sincope/presincope o una sincope, il numero medio di farmaci è stato di 4.8 (± 3.0), 5.0 (± 3.8) e 5.0 (± 4.2) con una p non significativa ($p=0.89$). Quando sono stati invece valutati i pazienti sopra gli 80 anni il numero medio di farmaci è risultato più alto nei soggetti con sincope/presincope e sincope ($p=0.02$ e $p<0.01$) rispetto a quelli con caduta.

Nell'analisi di regressione univariata sono risultate significativamente associate a caduta le malattie muscolo-scheletriche per le quali è stato rilevato un *odds ratio* (O.R.) di 0.37 (I.C. 95% 0.22-0.63), nel confronto tra caduta vs presincope/sincope e un O.R. di 0.37 (I.C. 95% 0.19-0.70) nel confronto caduta vs sincope. Sono risultate associate a presincope/sincope e sincope le malattie cardiovascolari globalmente con un O.R. di 1.53 (I.C. 95% 1.15-2.04) e un O.R. di 1.43 (I.C. 95% 1.03-2.00). Anche la cardiopatia strutturale è risultata correlata

con il gruppo sincope /presincope con un O.R. 1.94 (I.C. 95% 1.09-3.45) ma non quando confrontata con il gruppo di pazienti che ha avuto una sincope franca. La cardiopatia ischemica è risultata associata con un *trend* alla presincope/sincope con un O.R. di 2.05 (I.C. 95% 0.90-4.67) nessuna significatività è emersa nel confronto caduta vs sincope. Le aritmie invece hanno presentato un O.R. di 2.08 (I.C. 95% 1.06-4.08) nel confronto tra caduta vs presincope/sincope e un O.R. di 2.01 (I.C. 95% 0.93-4.35) nel confronto caduta vs sincope. Per quanto riguarda i farmaci un'associazione è stata documentata per le seguenti classi nel gruppo sincope/presincope rispetto a quello caduta: beta-bloccanti, antiaritmici e antiaggreganti, con *p* uguale a 0.01, 0.02 e 0.02. Un *trend* statistico è stato osservato nel solito confronto per gli ACE inibitori/sartanici (*p*=0.08) . Sono risultati maggiormente presenti nelle cadute i farmaci attivi sul SNC analizzati globalmente (*p*=0.02) in particolar modo le benzodiazepine (*p*=0.03). Tali prevalenze non sono risultate significative nel confronto tra cadute e sincope franca e soltanto un *trend* statistico per i farmaci attivi sul SNC (*p*=0.09) è stato documentato. Al contrario, in tale confronto, le classi significativamente associate a sincope sono state beta-bloccanti, antiaritmici e antiaggreganti con *p* uguali a 0.01, 0.01 e 0.04.

L'O.R. dei singoli fattori risultati significativi nelle precedenti analisi è stato analizzato in funzione dell'età (<80anni o >80 anni) con il metodo della regressione logistica univariata. Da questo studio abbiamo visto che il sesso (femminile), le patologie muscolo-scheletriche hanno un associazione nei pazienti sotto gli 80 anni per le cadute con un O.R. di 0.30 (I.C. 95% 0.17-0.53), 0.28 (I.C. 95% 0.13-0.60) e i beta-bloccanti con le sincopi, con un O.R. di 2.36 (I.C. 95% 1.36-5.11). Sopra gli 80 anni sono invece risultati significativamente associati alle sincopi, il numero di farmaci, le malattie cardiovascolari, le cardiopatie strutturali, gli ACE inibitori/sartanici, gli antiaritmici, gli antiaggreganti, rispettivamente con un O.R. di 1.10 (I.C.95% 1.02-1.20), 1.94 (I.C. 95% 1.19-3.18) 2.96 (I.C.95% 1.47-5.96) 1.61 (I.C.95% 1.00-2.59) 2.77 (I.C.95% 1.27-6.07) 1.68 (I.C.95% 1.05-2.68) mentre sono risultate associate alle cadute il sesso, le patologie muscolo scheletriche i farmaci attivi sul SNC e tra questi le benzodiazepine con un O.R. di 0.47 (I.C. 95% 0.29-0.77) 0.42 (I.C.95% 0.20-0.90) 0.49 (I.C.95% 0.30-0.80) 0.29 (I.C.95% 0.13-0.67).

Sono stati inseriti nell'analisi multivariata i fattori risultati significativi o con *p*<0.1 nelle precedenti analisi univariate (età, sesso, numero di farmaci, malattie cardiovascolari, aritmie, cardiopatie strutturali, cardiopatie ischemiche, malattie muscolo scheletriche, ACE inibitori/sartanici, beta bloccanti, antiaritmici, antiaggreganti, farmaci attivi sul SNC, benzodiazepine). L'*outcome* del *test* dopo 10 *steps* ci ha fornito i fattori più predittivi nel confronto di sincope/presincope e cadute: età, sesso, malattie muscolo scheletriche e farmaci attivi sul SNC per le cadute con O.R. rispettivamente di 0.95 (I.C. 95% 0.93-0.97), 0.47 (I.C. 95% 0.32-0.71), 0.42 (I.C. 95% 0.23-0.74), 0.63 (I.C. 95% 0.43-0.91); per le sincopi il fattore più predittivo è risultato il numero di farmaci con un O.R. di 1.11 (I.C. 95% 1.04-1.19).

Discussione

Questo studio conferma che la caduta e la sincope sono una frequente causa di accesso al Pronto Soccorso nella popolazione anziana. Questo dato è in linea con i grandi studi internazionali, pubblicati recentemente, sulle maggiori cause di accesso al DEA negli anziani.

Dall'analisi dei dati è emerso che l'età avanzata >80 anni, il sesso femminile, le patologie muscolo-scheletriche, i farmaci attivi sul SNC e in particolar modo le benzodiazepine sono significativamente associate alle cadute, mentre la polifarmacoterapia, le patologie cardiovascolari, la cardiopatia strutturale (valvulopatie, patologie congenite o acquisite, etc..), le aritmie, i beta-bloccanti, gli antiaggreganti, gli antiaritmici e gli ACE-inibitori/sartanici sono correlati ad un processo sincopale. Pertanto, il numero di farmaci sembra essere un fattore predittivo più forte per la sincope/presincope rispetto alla caduta. Tale risultato è stato confermato nella subanalisi, nei soggetti sopra gli 80 anni in entrambi i confronti (sia nella intera coorte sincope/presincope che nella sola sincope contro il gruppo cadute). Questi dati suggeriscono che la polifarmacoterapia potrebbe giocare un ruolo maggiore nella patogenesi della sincope rispetto alla caduta particolarmente tra gli ultra-ottantenni.

Nell'analisi delle comorbidità in termini qualitativi è emerso che le patologie cardiovascolari (scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica, cardiopatia strutturale, le aritmie e la fibrillazione atriale) analizzate globalmente sono legate alla fisiopatologia della sincope. Nelle subanalisi è stato inoltre osservato che le aritmie e la cardiopatia strutturale sono associate al gruppo sincope/presincope e che la cardiopatia ischemica presenta un *trend* di associazione. In questo caso stratificando per età (><80 anni) si osserva che le patologie cardiovascolari globalmente e la cardiopatia strutturale nel dettaglio sono risultate significativamente associate a sincope nei soggetti con più di 80 anni. Le patologie cardiovascolari sono notoriamente associate alla sincope e, come riportato in vari lavori scientifici, queste incidono maggiormente nell'anziano riducendo le sue possibilità di compenso ed esponendolo più facilmente all'ipoperfusione cerebrale. In particolare, la cardiopatia strutturale proprio per l'incapacità del cuore di far fronte al fabbisogno circolatorio, con l'aumentare dell'età, si associa sempre più ad eventi sincopali. Per le classi farmacologiche associate a sincope abbiamo trovato significatività o tendenza statistica per 4 categorie: i beta-bloccanti, gli antiaritmici, gli ACE-inibitori/sartanici e antiaggreganti. Anche se in alcuni casi nei soggetti giovani l'utilizzo dei beta-bloccanti può essere d'aiuto nelle sincopi neuromediate, nell'anziano i beta-bloccanti possono aggravare la bradicardia e ridurre la funzione contrattile (inotropismo negativo) già presente, portando così a sviluppo di sincope e/o presincope.

Questi dati potrebbero suggerire che il soggetto con caduta accidentale potrebbe risentire di più di un fenotipo "fragile" (età sarcopenia e osteoporosi) oltre che dei farmaci attivi sul SNC, mentre la sincope potrebbe essere associata maggiormente a specifiche comorbidità (cardiopatie strutturali, aritmie etc.) e assunzione di farmaci sia in termini quantitativi che qualitativi oltre che dell'età stessa.

Concludendo i dati di questo studio confermano quanto osservato in precedenti studi per ciò che riguarda alcuni fattori di rischio maggiori per sincope e caduta mentre non dimostrano una significativa differenza tra caduta accidentale e sincope per altri fattori tra cui varie comorbidità e il numero di patologie croniche oltre ai principali indici di laboratorio. Nei pazienti che vengono visitati per perdita posturale spesso non è possibile distinguere la causa della caduta a terra in base alla sola anamnesi sia per disturbi di memoria sia per mancanza di testimonianza diretta. Tutto ciò è sempre più vero con l'avanzare dell'età. Se i dati di questo studio saranno confermati in altre coorti sperimentali, la raccolta di informazioni come sesso, età, la presenza di patologie cardiache o muscolo-scheletriche, numero di farmaci e l'utilizzo di alcune specifiche classi di farmaci migliorerà l'inquadramento diagnostico dei pazienti con perdita posturale con o senza perdita di coscienza favorendo una più veloce gestione del percorso diagnostico al DEA con conseguente beneficio per il paziente risparmio di risorse per il Sistema Sanitario Nazionale.

1.0 INTRODUZIONE

1.1 La sincope

La parola “sincope” deriva dal greco (“syn” che significa “con” e dal verbo “koptein” che significa “tagliare” o più precisamente in questo caso “interrompere”) è un sintomo definito clinicamente come perdita della coscienza transitoria a fine spontanea, che porta a caduta. L’esordio è autolimitante e il recupero è relativamente rapido, completo, spontaneo, e generalmente avviene in un breve lasso di tempo (<20 sec) (1-2-3). In alcune forme vi può essere una fase prodromica durante la quale vari sintomi (scotomi, nausea, sudorazione, debolezza, turbe della visione) offrono un avvertimento dell’incombente perdita di coscienza, ma spesso la sincope si manifesta senza alcun prodromo (4). La fase di recupero è generalmente accompagnata dalla quasi immediata ripresa di un comportamento e un orientamento adeguati. Oltre all’improvvisa e transitoria perdita di coscienza, caratteristica è anche l’assenza di risposta agli stimoli e la perdita del controllo posturale. La sincope ha naturalmente effetti diversi su giovani adulti e anziani e, anche se questi presentano le stesse cause, esse sono rappresentate in percentuale differente (5). La perdita di coscienza transitoria e la sincope, a prescindere dalla condizione patologica a esse associata, nel 17-35% dei casi sono responsabili di traumi o incidenti automobilistici (6). Le fratture, soprattutto quella di femore, sono una delle frequenti complicanze del trauma derivante da sincope negli anziani (7). La frattura di femore va ad incidere negativamente sull’*outcome* di questi pazienti aumentando il rischio globale sia in termini di disabilità che mortalità (8). Su questa base, è possibile interpretare il dato relativo ai costi sanitari della sincope. Infatti, il costo totale annuo per la cura dei malati con sincope negli Stati Uniti corrisponde a 2,4 miliardi di dollari, simile a quello per le malattie respiratorie croniche e l’HIV. In alcuni studi condotti nel nostro Paese, il costo medio per paziente ricoverato per perdita di coscienza transitoria e sincope è risultato essere variabile ed intorno a 1000-3000 euro (9). Tali costi sono condizionati prevalentemente dalla durata del ricovero e dal numero e tipo di indagini diagnostiche eseguite.

1.1.1 Epidemiologia della sincope

La prevalenza di un primo episodio sincopale è particolarmente elevata nei pazienti di età compresa tra 10 e 30 anni, raggiungendo circa il 47% nelle femmine e il 31% nei maschi intorno ai 15 anni (10) . La sincope riflessa è la forma di gran lunga più comune, mentre la prevalenza di attacchi epilettici in soggetti di pari età è più bassa (<1%) e la sincope da aritmia cardiaca è ancor più rara (11). In uno studio di coorte, solamente il 5% della popolazione adulta ha avuto un episodio sincopale dopo i 40 anni di età, mentre la maggior parte dei giovani e degli adolescenti ha manifestato una sincope riflessa(12) . Infine, tanto nel sesso maschile quanto in quello femminile, sembra esservi un picco dopo i 65 anni di età. Lo studio Framingham ha riportato un drastico aumento dell'incidenza di sincope nei soggetti di età>70 anni, da 5.7 eventi per 1000 persone-anno nei maschi tra i 60-69 anni a 11.1 eventi in quelli di età tra 70-79 anni (13). Tuttavia, nei soggetti più adulti e negli anziani (>60 anni) risulta più difficile stabilire l'incidenza cumulativa di sincope a causa dei vuoti di memoria nel riferire episodi sincopali avvenuti decenni prima (14) . Epidemiologicamente la sincope rappresenta una frequente causa di ricovero negli anziani e anche una delle cause più frequenti degli accessi al pronto soccorso con un incidenza di un primo episodio di 6,2 per 1000 persone/anno. L'incidenza aumenta con l'età (19 per 1000 pazienti/anno in pazienti di età<80 anni) con un costo stimato di 4123\$ -5281\$ (15). I diversi studi suggeriscono che circa il 25% dei pazienti anziani ricoverati ha avuto una sincope negli ultimi dieci anni, e che dal 6 al 7% ne è affetto ogni anno. La sincope presenta una recidiva in circa il 33% dei pazienti geriatrici (16). Circa il 3% delle visite di pronto soccorso e dal 2 al 6% dei ricoveri ospedalieri sono causati da sincope e nell'80% dei casi riguarda pazienti sopra i 65 anni (17). In uno studio su soggetti anziani non ricoverati, la prevalenza della sincope aumentava con l'età (fino a 56 per 1000 uomini e 36 per 1000 donne di età 75 anni) (18).

1.1.2 Fisiopatologia e inquadramento diagnostico della sincope

Nei soggetti giovani sani, con un flusso cerebrale medio di 50-60 ml/100 g di tessuto cerebrale per minuto, pari a circa il 12-15% della gettata cardiaca a riposo, la richiesta minima di ossigeno necessaria per mantenere la coscienza (circa 3,0-3,5 ml O₂/100g/min) può essere agevolmente soddisfatta (19), mentre nei soggetti con sottostanti patologie o problematiche legate all'età la possibilità di avere un sicuro approvvigionamento minimo di O₂ può risultare meno garantita (20). L'inquadramento della sincope nel più ampio contesto della perdita di coscienza transitoria (reale o apparente) è illustrato nella (Figura 1).

Figura 1.

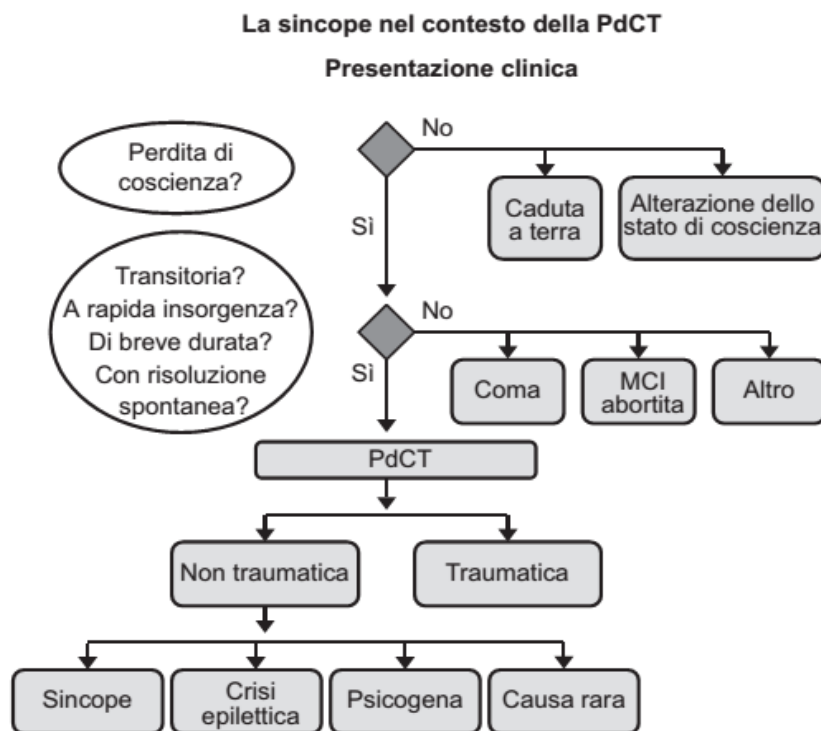


Diagramma di flusso di inquadramento diagnostico della sincope (PdTC: Perdita di coscienza transitoria; MCI: Morte cardiaca improvvisa)

I due alberi decisionali che contraddistinguono la perdita di coscienza transitoria dalle altre condizioni sono costruiti in base alla perdita o conservazione dello stato di coscienza e alla presenza o meno delle quattro caratteristiche tipiche della manifestazione di perdita di coscienza transitoria (transitoria, a rapida insorgenza, di breve durata e con risoluzione spontanea). La perdita di coscienza transitoria si suddivide nelle forme traumatica e non traumatica. Generalmente la concussione provoca perdita di coscienza, ma il rischio di confusione in termini diagnostici è limitato dato che la presenza di un trauma è solitamente inequivocabile. La perdita di coscienza transitoria non traumatica si suddivide in sincope, attacco epilettico, pseudosincope psicogena e cause rare di varia natura. I disturbi rari di varia natura comprendono sia catalessia, che quelli con presentazione simile ad altre forme di perdita di coscienza transitoria, ad esempio eccessiva sonnolenza diurna. Alcuni disturbi possono simulare una sincope, sia in presenza di perdita di coscienza che senza perdita di coscienza, nel caso ci sia un'amnesia anterograda del soggetto in assenza di caduta a terra documentata da terzi. Tale evento è frequente nella popolazione anziana (Tabella 1)

Tabella 1. Disturbi che possono simulare una sincope con o senza perdita di coscienza
(vedere testo per ulteriori dettagli)

CON PERDITA DI COSCIENZA

Epilessia

Disordini metabolici (ipossia, ipoglicemia, ipocapnia da ipoventilazione)

Intossicazioni

Attacco ischemico transitorio vertebro basilare

SENZA PERDITA DI COSCIENZA

Cadute

Catalessia

Drop attacks

Attacco ischemico transitorio carotideo

In certe condizioni, come epilessia, affezioni metaboliche (compresa l'ipossia e l'ipoglicemia), intossicazioni e attacchi ischemici transitori (*transient ischemic attacks*, TIA) vertebro basilari, si assiste ad un'effettiva perdita di coscienza, il cui meccanismo causale tuttavia non è rappresentato da ipoperfusione cerebrale globale. In altre, come catalessia, *drop attack*, caduta a terra, pseudosincope psicogena e TIA carotideo, si assiste ad un'apparente perdita di coscienza. In questi casi, la diagnosi differenziale con la sincope è generalmente facile, ma talvolta può risultare problematica per l'assenza di storia sincopale, la presenza di caratteristiche fuorvianti o per una certa confusione nella definizione di sincope. Questa distinzione è estremamente importante per il medico che si trova di fronte ad un paziente con perdita di coscienza improvvisa (reale o apparente), in quanto può essere determinata da cause indipendenti da una riduzione del flusso cerebrale globale, quali un attacco epilettico e/o una reazione di conversione. La Tabella 2 riporta una classificazione su

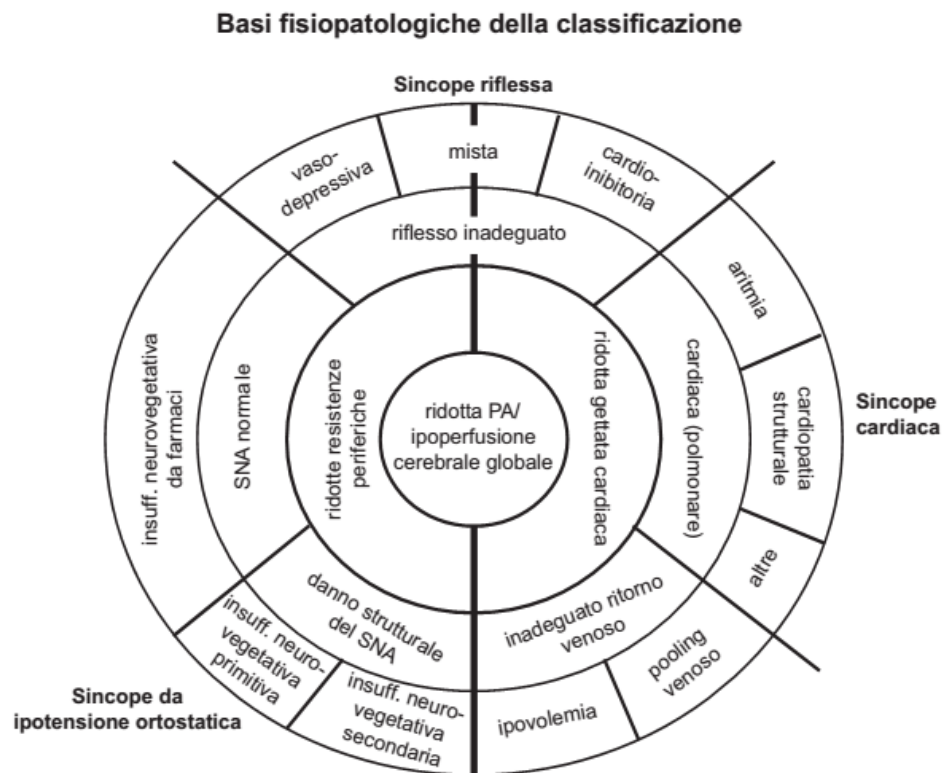
base fisiopatologica delle principali cause della sincope e pone in evidenza i maggiori gruppi di disordini caratterizzati da una presentazione comune con differenti profili di rischio. La distinzione in termini fisiopatologici è incentrata sul calo della pressione arteriosa (PA) sistemica con conseguente riduzione del flusso cerebrale globale quale meccanismo alla base della sincope. È stato dimostrato che un'interruzione del flusso cerebrale di soli 6-8 s è in grado di provocare una completa perdita di coscienza. Dall'esperienza derivata dal *tilt test*, è stato evidenziato che un calo della pressione arteriosa sistolica fino a ≤ 60 mmHg è associato a sincope (21). La pressione arteriosa sistemica dipende dalla gittata cardiaca (GC) e dalle resistenze vascolari periferiche totali e la riduzione di una di esse può causare la sincope, ma il più delle volte si verifica una combinazione dei due meccanismi, ciascuno dei quali contribuisce in misura estremamente variabile. La Figura 2 illustra in che modo la classificazione sia imperniata sulla fisiopatologia, il cui fattore centrale è costituito da una riduzione della pressione arteriosa o da ipoperfusione cerebrale globale in relazione a ridotte o basse resistenze periferiche e ad un decremento della gittata cardiaca. Come rilevabile nel cerchio successivo della figura, una inadeguata attivazione riflessa può determinare ridotte o basse resistenze periferiche con conseguente vasodilatazione e bradicardia che si manifestano sotto forma di sincope cardioinibitoria, vaso depressiva o mista, come riportato nel cerchio esterno. Ridotte o basse resistenze periferiche possono anche essere secondarie a danno funzionale o strutturale del sistema nervoso autonomo accompagnato da insufficienza autonoma primitiva e secondaria o indotta da farmaci, come indicato nel cerchio esterno. In presenza di insufficienza autonoma i centri vasomotori simpatici non sono in grado di aumentare le resistenze vascolari periferiche totali in risposta alla postura eretta.

Tabella 2. Classificazione su base fisiopatologica delle principali cause della sincope

Sincope riflessa (neuro mediata)	Vasovagale: -Mediata da stress emotivo, paura, dolore, strumentazione, emofobia -Mediata da stress ortostatico
Sincope da ipotensione ortostatica	Situazionale: -Da tosse, starnuto -Da stimolazione gastrointestinale (deglutizione, defecazione, dolore viscerale) -Minzionale (post-minzionale) -Post-esercizio -Post-prandiale -Altre (risata intensa, strumenti a fiato, sollevamento pesi) Sincope seno carotidea Forme atipiche (senza fattori scatenanti apparenti) Insufficienza autonoma primitiva: -Insufficienza autonoma pura, atrofia multi sistemica, morbo di Parkinson associato ad insufficienza autonoma, demenza a corpi di Lewy Insufficienza autonoma secondaria: -Diabete, amiloidosi, uremia, lesioni del midollo spinale Ipotensione ortostatica da farmaci: -Alcool, vasodilatatori, diuretici, fenotiazine, antidepressivi Ipovolemia: -Emorragia, diarrea, vomito
Sincope Cardiaca (cardiovascolare)	Aritmia come causa principale: Bradycardia: -Disfunzione sinusale -Disturbi della conduzione atrioventricolare -Malfunzionamento di dispositivi impiantabili -Bradycardia indotta da farmaci e tachiaritmie Tachycardia: -Sopraventricolare -Ventricolare (idiopatica, secondaria a cardiopatia strutturale) Cardiopatia strutturale: -Cardiache: cardiopatia valvolare, infarto miocardio acuto/ischemia , cardiopatia ipertrofica, masse cardiache (mixomi atriali, tumori) tamponamento pericardio, anomalie coronariche congenite, disfunzione protesi valvolare. -Altre: embolia polmonare, dissezione aortica acuta,ipertensione polmonare

Lo stress gravitazionale in associazione alla disfunzione vasomotoria determina un accumulo di sangue venoso sotto il diaframma, provocando una riduzione del ritorno venoso e conseguentemente della gittata cardiaca. Tre sono le cause di una riduzione transitoria della gittata cardiaca. La prima è rappresentata da un meccanismo riflesso che causa bradicardia, che va sotto il nome di sincope riflessa di tipo cardioinibitorio; la seconda è di natura cardiovascolare ed è dovuta ad aritmie o patologie strutturali comprese l'embolia polmonare e l'ipertensione; la terza è legata ad un inadeguato ritorno venoso secondario ad ipovolemia o accumulo di sangue venoso. I tre meccanismi finali, riflesso, cardiovascolare e da ipotensione ortostatica sono riportati nella figura 2 all'esterno dei cerchi; la sincope riflessa e quella secondaria ad ipotensione ortostatica racchiudono le due maggiori categorie fisiopatologiche (Figura 2).

Figura 2.



Classificazione fisiopatologia della sincope (PA: pressione arteriosa; SNA: sistema nervoso autonomo).

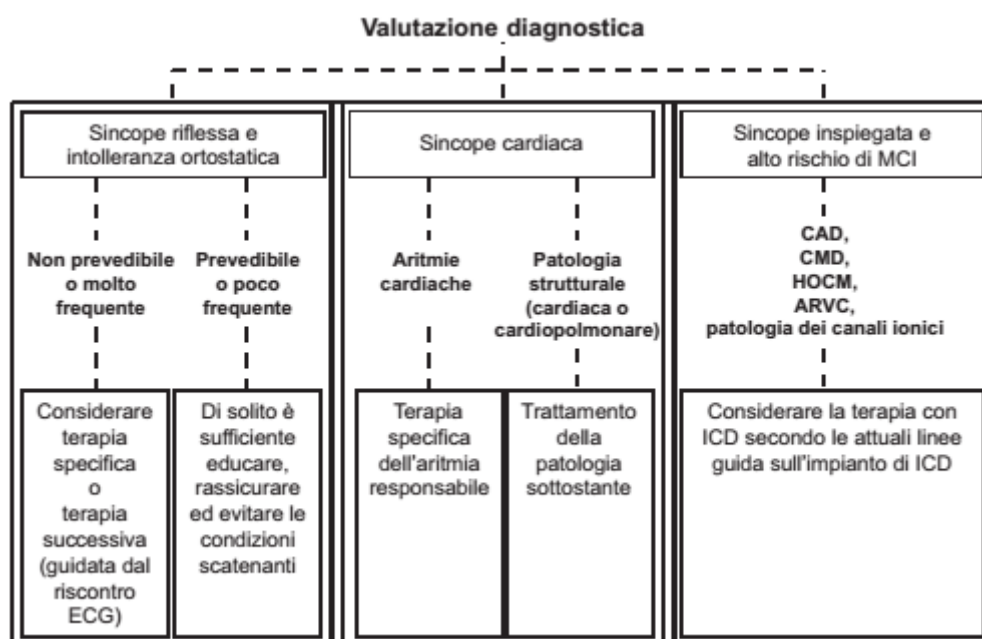
I fattori specifici in grado di determinare la sincope sono diversi e variabili da paziente a paziente, ma è possibile distinguere alcuni meccanismi fisiopatologici generali che sono alla base delle varie cause di sincope:

- “Sindrome sincopale riflessa neuromediata”: è causata da un riflesso che, quando innescato, dà luogo a vasodilatazione e a bradicardia, sebbene il contributo rispettivo di queste due variabili all’ipotensione sistemica e all’ipoperfusione cerebrale possa essere molto variabile.
- “Sincope ortostatica”: si verifica quando il sistema nervoso autonomo è incapace di attivare meccanismi vasocostrittori efficienti da cui deriva ipotensione ortostatica.
- “L’ipovolemia” è un’altra importante causa di ipotensione ortostatica e di sincope.
- “Aritmie cardiache”: possono causare un calo di gettata cardiaca, che usualmente si verifica indipendentemente dalle necessità circolatorie.
- “Cardiopatía strutturale”: può causare sincope quando il fabbisogno circolatorio supera la compromessa capacità del cuore di incrementare la gettata.
- “Sindromi da furto”: possono causare sincope quando uno stesso vaso sanguigno deve rifornire sia il cervello sia un arto.

Nonostante la sincope riflessa e quella secondaria ad ipotensione ortostatica racchiudono le due maggiori categorie fisiopatologiche uno dei problemi più importanti dei pazienti con sincope è la presenza di cardiopatía strutturale o di anomalie elettrocardiografiche. Questi reperti sono infatti associati a un più elevato rischio di aritmie e a mortalità più elevata a 1 anno (22). Nell’ambito delle sincopi su base aritmica possiamo citare le sindromi aritmogene genetiche tipo Brugada (23) anche se solo raramente sono diagnosticate nelle classi di pazienti oltre i 65 anni (24).

Il trattamento del paziente affetto da sincope ha come obiettivi principali di prolungare la sopravvivenza, limitare i traumi fisici e prevenire le recidive. L'importanza o la priorità di questi obiettivi variano in rapporto alla causa della sincope. Ad esempio, nei pazienti con sincope indotta da una trombosi venosa è ovviamente predominante il rischio di mortalità, mentre in quelli con sincope riflessa la necessità primaria consiste nel prevenire le recidive e/o limitare i traumi. L'identificazione della causa della sincope ha un ruolo fondamentale ai fini della scelta dell'intervento terapeutico. Una volta accertata la causa, occorre valutare il meccanismo che sottende l'episodio sincopale. Ad esempio, nel caso di un blocco atrio-ventricolare nel contesto di anomalie della conduzione intraventricolare il meccanismo è evidente, mentre potrebbe essere più complesso in un contesto di sincope riflessa. Le indagini volte ad individuare sia la causa che il meccanismo della sincope vengono di solito eseguite contemporaneamente e possono portare all'indicazione di trattamenti diversi (o all'inopportunità del trattamento). La sincope che si manifesta nella fase acuta di un infarto miocardico in sede inferiore è generalmente di natura riflessa e la bradicardia severa e l'ipotensione che ne conseguono sono solo una componente dell'infarto stesso e devono essere quindi trattate come una complicanza infartuale. Al contrario, in assenza di una patologia acuta, gli episodi ricorrenti di sincope riflessa dovuti a bradicardia severa o ipotensione devono essere trattati come tali. Il quadro generale del trattamento deve mirare quanto più possibile alla stratificazione del rischio e all'identificazione dei meccanismi specifici (Tabella 3).

Tabella 3. Inquadramento diagnostico su base fisiopatologica della sincope



Un'accurata anamnesi personale e familiare e l'esame fisico rappresentano gli strumenti più utili per distinguere le sincope neuromediate benigne da quelle di natura diversa. La maggior parte dei pazienti con episodi simil sincopali ha almeno un parente di primo grado che presenta svenimenti, e questo può essere utilizzato per la diagnosi differenziale(25). La valutazione deve iniziare da un'accurata anamnesi ed esame obiettivo; nella maggior parte dei casi essi sono sufficienti a identificare la causa sottostante. Il meccanismo fisiopatologico sottostante come già detto è una transitoria ipoperfusione cerebrale globale. Tutte le perdite di coscienza, anche transitorie, che non rispecchiano fedelmente queste caratteristiche devono essere considerate "pseudosincope" o "*syncope-like*". Molte condizioni possono infatti entrare in diagnosi differenziale con un evento sincopale rendendone difficile l'identificazione.

Nei pazienti con sincope cardiaca è raccomandata la valutazione cardiaca comprensiva di ecocardiogramma, test da sforzo e test per l'individuazione di aritmie come un prolungato

monitoraggio elettrocardiografico, holter, *loop recorder* o lo studio elettrofisiologico. Se la valutazione cardiaca non dimostra la presenza di aritmie come causa della sincope, la valutazione delle sindromi neuro mediate è consigliabile nei pazienti con sincopi gravi o ricorrenti. Nei pazienti senza cardiopatia strutturale ed ECG normale è consigliata la valutazione per le sincopi neuro mediate (26). I test per le sincopi neuro mediate consistono nel tilt test e nel massaggio seno carotideo (27). La maggior parte dei pazienti di questa categoria con episodi singoli o rari probabilmente ha una sincope neuro mediata. Siccome in questo gruppo di pazienti il trattamento generalmente non è raccomandato, è consigliato solo il *follow up* clinico senza valutazione ulteriore (28). Considerazioni aggiuntive nei pazienti senza cardiopatia strutturale riguardano la bradiaritmia o i disturbi psichiatrici. Secondo le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) il trattamento non è necessario nei pazienti con sincope neuro-mediata o ortostatica che sperimentano un singolo episodio sincopale specie quando la diagnosi clinica di sincope neuro-mediata è chiara e la dimostrazione della suscettibilità a meccanismi riflessi non modifica l'approccio terapeutico o in situazioni a basso rischio lavorativo. Mentre è indicato il Tilt Test in caso di episodio sincopale singolo in condizioni di alto rischio o in caso di sincopi recidivanti in assenza di cardiopatia (o in presenza di cardiopatia quando sia stata esclusa una causa cardiaca di sincope), o quando sia clinicamente rilevante dimostrare la suscettibilità del paziente alle sincopi neuro-mediate. Per questi pazienti è pure possibile effettuare un *Tilt training* soprattutto se giovani fortemente motivati con sintomi vasovagali ricorrenti innescati da stress ortostatico, la prescrizione di periodi progressivamente prolungati di postura eretta (cosiddetto "*tilt training*") può ridurre le recidive sincopali (29,30). Tuttavia, l'utilità di questo trattamento è limitata dalla bassa *compliance* dei pazienti a continuare il programma di allenamento per un lungo periodo.

Riassumendo per la diagnosi dei vari tipi di sincope possiamo eseguire queste valutazioni;

- **Massaggio del seno carotideo:** Da tempo è stato osservato che la pressione nel punto di biforcazione dell'arteria carotide comune genera un effetto bradicardizzante e un calo della pressione arteriosa. In alcuni soggetti, l'attivazione di questo riflesso si traduce in una risposta anormale al massaggio del seno carotideo. Una pausa ventricolare di oltre 3 s e/o un calo della pressione arteriosa sistolica di oltre 50 mmHg caratterizzano l'ipersensibilità senocarotidea che, quando accompagnata da insorgenza spontanea della sincope, configura un quadro di sindrome del seno carotideo. Una descrizione dettagliata della metodologia e dei risultati del massaggio del seno carotideo è riportata nelle linee guida sulla sincope. La diagnosi di sindrome del seno carotideo viene posta in caso di riproducibilità dei sintomi spontanei durante massaggio del seno carotideo, eseguito in posizione supina ed eretta con compressione alternata dell'arteria carotide destra e sinistra sotto monitoraggio continuo della frequenza cardiaca e con misurazione ripetuta della pressione arteriosa ai fini di una migliore determinazione della componente vaso depressiva (31).
- **Test di stimolazione ortostatica:** Il passaggio dalla posizione supina a quella eretta genera uno spostamento del sangue dal torace verso le estremità inferiori con conseguente riduzione del ritorno venoso e della gittata cardiaca. Qualora non intervengano i meccanismi compensatori, il calo della pressione arteriosa può provocare la sincope (32). Attualmente esistono 2 test per valutare la risposta a questo stimolo. Il primo consiste nell'“ortostatismo attivo”, dove il paziente si porta attivamente dalla posizione supina a quella eretta, mentre il secondo è rappresentato dal *tilt test* con inclinazione del lettino a 60° o 70°.
- **Ortostatismo attivo:** Questo test viene utilizzato per diagnosticare differenti tipi di intolleranza ortostatica. Per l'esame clinico di routine può essere utilizzato lo sfigmomanometro, uno strumento ampiamente diffuso e di facile impiego. In

ragione del calo repentino della pressione arteriosa durante ortostatismo, i misuratori automatici a bracciale possono presentare degli svantaggi, essendo programmati ad effettuare e confermare misurazioni periodiche nel caso di una discrepanza tra i valori registrati. L'uso dello sfigmomanometro non consente di ottenere più di quattro misurazioni al minuto, onde evitare che si verifichi un'occlusione venosa. Qualora si renda necessario acquisire registrazioni più frequenti della pressione, può essere utilizzata la misurazione continua non invasiva battito-battito(33).

- **Tilt Test razionale:** Il tilt test consente di riprodurre in laboratorio il riflesso neuro mediato, innescato dall'accumulo del pool ematico con conseguente riduzione del ritorno venoso in risposta allo stress ortostatico e all'immobilizzazione. L'effetto finale, che si traduce in ipotensione generalmente accompagnata da un rallentamento della frequenza cardiaca, è legato alla compromissione della capacità di vasocostrizione cui consegue una inibizione del tono simpatico associata ad iperattività vagale. Durante *tilt test* si configura un quadro clinico di sincope riflessa indotta dal prolungato ortostatismo. Tuttavia, il test può risultare positivo anche in pazienti con altre forme di sincope riflessa (34) o affetti da malattia del nodo del seno (35).
- **Monitoraggio elettrocardiografico non invasivo:** Il monitoraggio ECG è una procedura che viene impiegata per la diagnosi di bradi e tachiaritmie intermittenti. Oggi sono disponibili diversi sistemi di monitoraggio ambulatoriale dell'ECG, e cioè il monitoraggio Holter convenzionale, il monitoraggio intraospedaliero, il monitoraggio con dispositivi di registrazione degli eventi o con *loop recorder* esterno o impiantabile e la telemetria remota (domiciliare). Il *gold standard* per la diagnosi di sincope è rappresentato dalla dimostrazione di una correlazione tra la sintomatologia e un'aritmia documentata (36)

- **Monitoraggio intraospedaliero:** Il monitoraggio intraospedaliero (al letto del paziente o mediante telemetria) è richiesto solo in caso di elevato rischio di aritmie minacciose (37).
- **Monitoraggio Holter:** Attualmente il monitoraggio ECG viene effettuato mediante registrazione Holter convenzionale della durata di 24-48h o addirittura 7 giorni. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti non presenta sintomatologia recidivante durante tutto il periodo di monitoraggio, per cui il reale potere diagnostico dell'Holter nella sincope può non superare l'1-2% in una popolazione non selezionata(38).
- **Registratore di eventi esterni:** I registratori di eventi sono dispositivi esterni che vengono applicati direttamente dal paziente durante la manifestazione dei sintomi. Questi tipi di registratori possono essere utili nei pazienti con palpitazioni (39), mentre non ricoprono alcun ruolo nella valutazione della sincope.
- **Loop recorder esterni:** Questi dispositivi sono dotati di una memoria ciclica in grado di registrare e cancellare gli ECG in modo continuativo. Una volta attivato dal paziente, generalmente dopo la comparsa dei primi sintomi, il *loop recorder* esterno memorizza gli ultimi 5-15 min di registrazione ECG, che possono essere recuperati per essere successivamente analizzati. Questo dispositivo è collegato al paziente mediante degli elettrodi cutanei autoadesivi. Precedenti studi hanno riportato risultati contrastanti circa l'utilità di questi registratori esterni: in uno studio (40)I *loop recorder* esterni con traccia ECG retrospettiva hanno permesso di documentare una sincope nel 25% dei pazienti arruolati durante un periodo di monitoraggio di 1 mese, mentre in un altro (41) non si sono rivelati di alcuna utilità. Un recente studio ha dimostrato che i *loop recorder* esterni hanno un potere diagnostico superiore a quello del monitoraggio Holter (42)

- **Loop recorder impiantabili:** Questi dispositivi vengono impiantati sottocute in anestesia locale e possiedono una batteria che dura fino a 36 mesi. Sono dotati di una memoria solida ciclica in grado di immagazzinare una traccia ECG retrospettiva che può essere attivata direttamente dal paziente, solitamente dopo che si sia ripreso, o da chi ha assistito alla crisi, oppure può attivarsi automaticamente all'insorgenza di aritmie predefinite (43).
- **Telemetria remota wireless:** Di recente sono stati sviluppati dei dispositivi impiantabili o esterni in grado di fornire la registrazione continua dell'ECG o dotati di memoria di 24h, con trasmissione *wireless* (in tempo reale) dei dati ad un centro servizi, che inoltra al medico i report giornalieri ed i messaggi d'allerta relativi al verificarsi di eventi predefiniti. I primi risultati hanno mostrato che, nei pazienti con sincope o presincope, i sistemi di telemetria ambulatoriale cardiaca mobile possiedono una resa diagnostica superiore a quella dei registratori di eventi esterni (44). Resta comunque ancora da approfondire il potenziale ruolo di questi sistemi nell'iter diagnostico dei pazienti con sincope.

1.1.3 La sincope nel paziente anziano

Gli anziani sono soggetti a numerose condizioni legate all'età e a stati patologici che riducono il flusso cerebrale o il contenuto d'ossigeno ematico sino alla soglia minima per il mantenimento della coscienza. In gran parte degli anziani, già affetti da una compromissione della perfusione cerebrale, un insulto acuto che riduca ulteriormente l'apporto d'ossigeno cerebrale (ad esempio polmonite, aritmie cardiache, un farmaco ipotensivo, stress che riduca la pressione arteriosa) può provocare sincope (45). Molti meccanismi omeostatici cardiovascolari e neuroendocrini, che in condizioni normali regolano la pressione arteriosa, si alterano con l'età (ad esempio, sensibilità dei baroriflessi agli stimoli ipertensivi e

ipotensivi, risposta della frequenza cardiaca ai cambiamenti posturali) (46). Pertanto, la capacità di mantenere una perfusione cerebrale adeguata durante uno stress ipotensivo è ridotta(47). L'iperventilazione associata all'insufficienza cardiaca e la dispnea possono ulteriormente ridurre la perfusione cerebrale del 40%. Altri disturbi frequenti, quali la bronco pneumopatia cronica ostruttiva e l'anemia, possono ulteriormente concorrere a ridurre l'apporto di ossigeno cerebrale (48). La riduzione legata all'età dei livelli basali di flusso e ossigenazione anche sotto stimolo di renina aldosterone e peptide natriuretico atriale, predispongono l'anziano alla sincope attraverso un'alterazione sia della ritenzione renale di sodio che del mantenimento del volume plasmatico (49). L'anziano ha un minore stimolo alla sete in risposta alla disidratazione ipertonica. Pertanto, ha maggiore probabilità di andare incontro a disidratazione e subire un'ipotensione in risposta a diuretici, malattie febbrili o a una riduzione dell'apporto di acqua e soluti. In una popolazione di 485 pazienti ammessi in 4 unità ospedaliere specializzate, è stata valutata l'influenza dell'età sulla presentazione clinica della sincope e le prevalenze delle diverse cause riscontrabili con la sola anamnesi di sincope nei giovani adulti e negli anziani (50) (Tabella 4).

Tabella 4. Differenze tra il giovane e l'anziano nelle varie tipologie di sincope riportate da Clase et al. (1999)(50)

	Età <65 anni	Età >65 anni	P
Cardiopatía e/o ECG patológico	54 (24%)	194 (74%)	<0.01
<i>Diagnosi con l'anamnesi</i>	59 (26%)	13 (5%)	<0.01
<u>Cardiaca</u>	27 (12%)	89 (34%)	0.00
Bradiaritmica	8 (4%)	64 (25%)	<0.01
Tachiaritmica	12 (5%)	18 (7%)	Ns
Meccanica	6 (3%)	7 (2%)	Ns
<u>Neuromediata</u>	154 (69%)	142 (55%)	0.01
Vasovagale	36 (16%)	3 (1%)	<0.01
Tilt-indotta	74 (33%)	68 (26%)	Ns
Situazionale	23 (10%)	11 (4%)	<0.01
Sindrome seno carotidea	18 (8%)	46 (18%)	<0.01
Ipotensione ortostatica	1 (0,5%)	8 (3%)	0.05
ATP indotta	2 (1%)	6 (2%)	Ns
<i>Caratteristiche della sincope cardiaca</i>			
Prodromi e sintomi recupero	17 (63%)	47 (53%)	Ns
Cardiopatía	22 (85%)	85 (94%)	Ns
< 3 sincopi	26 (65%)	59 (66%)	Ns
Assenza di prodromi	9 (35%)	43 (48%)	Ns
Movimenti mioclonici	2 (14%)	8 (18%)	Ns
Durante lo sforzo	1 (4%)	14 (16%)	Ns
Sincope supine	3 (12%)	6 (7%)	Ns
<i>Caratteristiche sincope neuromediata</i>			
Prodromi e sintomi recupero	128 (84%)	82 (59%)	<0.01
> 2 sincopi	103 (67%)	72 (50%)	<0.01
Prodromi	129 (84%)	85 (59%)	<0.01
Presincope	118 (78%)	72 (52%)	<0.01
Sudorazione	61 (41%)	29 (21%)	<0.01
Assenza cardiopatía	128 (83%)	52 (36%)	<0.01

La sincope cardiaca aveva una presentazione clinica simile nei due gruppi di età mentre nei pazienti anziani con sincope neuro-mediata la frequente assenza di sintomi prodromici tipici e la coesistenza di una cardiopatía giustificavano la bassa resa diagnostica dell'anamnesi.

All'analisi multivariata nei pazienti giovani-adulti la presenza di cardiopatía era l'unico

parametro predittivo indipendente (sensibilità 85%, specificità 83%) di sincope cardiaca.

Negli anziani invece risultavano predittivi di sincope cardiaca la presenza di cardiopatia, la sincope in posizione supina, la sincope durante sforzo e i movimenti mioclonici durante la sincope (sensibilità 94%, 7%, 15% e 18%; specificità 64%, 99%, 99% e 97% rispettivamente) (50). Nei giovani-adulti l'assenza di cardiopatia, una storia di presincope e più di 2 episodi sincopali risultavano predittivi indipendenti (sensibilità 83%, 78% e 31%; specificità 85%, 48%, 33% rispettivamente) di sincope, mentre negli anziani l'assenza di cardiopatia risultava l'unico parametro predittivo di sincope (sensibilità 36%, specificità 94%) (50). Più recentemente sono state valutate le caratteristiche cliniche della sincope in funzione dell'età in una popolazione meno selezionata di pazienti ammessi al dipartimento di emergenza-urgenza (DEU) (51). Nei pazienti di età inferiore a 65 anni all'analisi multivariata risultavano predittivi di sincope cardiogena: la presenza di cardiopatia e/o ECG patologico, l'assenza di prodromi e le palpitazioni che precedono la sincope (sensibilità 89%, 47%, 11%; specificità 81%, 82%, 99% rispettivamente). Nei pazienti più anziani (>65 anni) risultavano predittivi di sincope cardiogena: la presenza di cardiopatia e/o ECG patologico, la sincope durante sforzo o in posizione supina, la sincope preceduta da dispnea e l'incontinenza sfinterica durante la perdita di coscienza (sensibilità 93%, 15%, 11%, 11%, 9%; specificità 36%, 99%, 99%, 98%, 99% rispettivamente). La presenza di almeno uno di questi parametri clinici era riscontrata solo nel 2% dei pazienti con sincope neuromediata ma nel 67% di quelli con sincope cardiogena e cardiopatia organica e nel 100% dei pazienti con sincope cardiogena senza cardiopatia organica associata. Questi studi pertanto hanno permesso di identificare alcuni parametri clinici in presenza dei quali, nei pazienti più anziani a prescindere dalla presenza o meno di cardiopatia strutturale, la probabilità di sincope cardiogena è molto elevata, è necessario il ricovero e la priorità deve essere data agli accertamenti strumentali volti a confermare tale diagnosi. Parametri predittivi di sincope cardiogena nella popolazione anziana:

- Sincope durante sforzo;
- Sincope in posizione supina ;
- Sincope con movimenti mioclonici;
- Sincope con incontinenza sfinterica;
- Sincope preceduta da dispnea.

In un studio condotto su 7.814 soggetti (età media $51,1 \pm 14,4$) partecipanti allo studio Framingham dal 1971 al 1998, 822 hanno presentato un episodio sincopale (348 uomini, 474 donne). L'incidenza del primo episodio sincopale è stata del 6,2 su mille persone l'anno (52). Questi dati epidemiologici sono probabilmente sottostimati, soprattutto per il mancato riconoscimento di episodi sincopali che si presentano come cadute(53). Spesso infatti, proprio nei soggetti più anziani, è presente amnesia retrograda dopo l'episodio sincopale (54). Oltre a questo, nel paziente anziano con disturbi della postura e del cammino, un episodio presincopale, dovuto ad esempio ad un'ipotensione di modesta entità, può essere causa di caduta (55).

Nella popolazione geriatrica la sincope, oltre ad essere frequente, ha spesso ripercussioni molto più rilevanti rispetto al paziente più giovane nell'anziano infatti, la morbilità e la mortalità ad essa correlate sono nettamente superiori (56). La sincope infine può determinare disabilità, non solo per le conseguenze della caduta, ma anche per lo sviluppo di sindrome ansioso depressiva legata alla perdita di fiducia ed autonomia. I dati sulla mortalità legati ad un evento sincopale non sono univoci. Malgrado questo vi è concordanza sulla maggiore incidenza di morte nei soggetti colpiti da sincope di origine cardiaca: nella mortalità ad un anno si va infatti dal 20-30% per le sincopi cardiache al 5% per quelle non cardiache ed al 6% circa per le forme ad eziologia ignota (57).

Se esiste poca differenza di mortalità tra giovani ed anziani per la sincope cardiogena, nel soggetto anziano si riscontra una più alta mortalità per le forme ad origine non

cardiovascolare e per le forme indeterminate (58). Con molta probabilità ciò è da attribuire alla frequente coesistenza nell'età avanzata di molte patologie quali:

- L'ipertensione arteriosa;
- Il diabete mellito;
- La broncopneumopatia cronico-ostruttiva;
- L'insufficienza cardiaca;
- La demenza.

Nell'anziano la maggiore morbilità secondaria alle cadute potrebbe giocare un ruolo nella peggiore prognosi dell'evento sincopale in questi pazienti. Non esistono però studi recenti di *follow-up* disegnati specificamente per analizzare morbilità e mortalità del paziente anziano con sincope e gli studi presenti in letteratura si basano su casistiche di alcuni anni fa, nelle quali la diagnosi di sincope ed in particolare la diagnosi eziologica degli eventi sincopali nell'anziano era spesso incompleta. La Società Italiana di Gerontologia e Geriatria ha istituito il Gruppo Italiano per lo studio della Sincope nell'anziano (GIS), proprio per valutare le caratteristiche peculiari della sincope nella popolazione geriatrica.(59)

Nell'anziano, la sincope solitamente risulta dall'interazione di diversi fattori piuttosto che da una singola patologia.

In alcune, come l'epilessia, i disordini del metabolismo (ipossia ipocapnia e ipoglicemia) e le intossicazioni, c'è realmente una perdita di coscienza, ma il meccanismo fisiopatologico di base non è l'ipoafflusso cerebrale. In altre, la perdita di coscienza è solo apparente, come la pseudo-sincope psicogena, la cataplessia le cadute ed i *drop attack* (60). Una diagnosi differenziale molto frequente è quella con epilessia, che però differisce per i postumi lasciati al paziente e per il lungo periodo di ripresa, oltre che per i vari elementi visibili da eventuali testimoni (Tabella 5). La caduta in entrambi i casi può essere causa di gravi danni per il paziente.

Tabella 5. Diagnosi differenziale tra sincope e epilessia

	EPILESSIA	SINCOPE
Prima dell'attacco	Possibile aura	Possibile pallore, freddo, nausea vomito
DURANTE L'ATTACCO	Movimenti tonico clonici Contrazioni coincidono con perdita di coscienza Possibili automatismi	Movimenti tonico clonici di breve durata
DOPO L'ATTACCO	Prolungata confusione mentale	Rapida ripresa

1.1.4 Syncope Unit e la gestione ospedaliera

Vista l'incidenza e i costi delle due patologie si è giunti alla creazione sul territorio di *Syncope Unit* che consentono di perfezionare le diagnosi e di ottenere significativi successi, sia in termini di vite salvate, sia per i risparmi di cui beneficiano pazienti e sistema sanitario. Si spiega così anche il rapidissimo proliferare di queste strutture: erano 21 nel 2009, sono salite a 47 nel 2011 e nel 2013 sono già 71, sparse ormai quasi ovunque in Italia, tutte certificate da GIMSI (dati gruppo italiano multidisciplinare per lo studio della sincope).

La *syncope unit*, a cui il recente aggiornamento delle linee guida sulla sincope (2009) dedica ampio spazio, rappresenta un modello operativo già adottato in alcuni ospedali Italiani, definibile come una unità funzionale multidisciplinare diretta da cardiologi nel contesto del dipartimento di cardiologia con personale medico e paramedico dedicato (61). All'unità, generalmente situata nel reparto di cardiologia, spetta il compito di decidere l'indicazione al ricovero o alla gestione ambulatoriale del paziente; stabilire la *flow-chart* diagnostica;

eseguire le indagini strumentali e le procedure terapeutiche specialistiche necessarie, dopo averle concordate con i medici che hanno riferito il paziente a tale unità.

Ne consegue che l'unità per la sincope deve garantire possibilità di accesso ad ogni possibile indagine diagnostica invasiva e non invasiva, di pertinenza cardiologica o meno, che può essere utile nella valutazione del paziente con sincope e la possibilità di accesso preferenziale a letti di degenza e di terapia intensiva. Ogni potenziale terapia per la sincope (esempio impianto di *pacemaker*, defibrillatore automatico, ablazione transcatetere di aritmie) deve essere di facile accesso. La maggior parte dei pazienti con sincope dovrebbero essere valutati ambulatorialmente o in regime di *day hospital*. I pazienti afferiscono alle unità per lo studio della sincope da più fonti: dal DEA, dai reparti di degenza, dagli ambulatori specialistici e di medicina di base. Il personale dell'unità, di solito, non è coinvolto nella valutazione iniziale del paziente, salvo fornire da tramite con il pronto soccorso per una valutazione specialistica del singolo caso (62). In conclusione e schematicamente, il modello della “*Syncope Unit*” prevede un'organizzazione in 5 livelli:

1. Valutazione specialistica per il pronto soccorso e per i pazienti degenti presso i vari reparti;
2. Ambulatorio specialistico per i pazienti con perdita di coscienza transitoria e sincope;
3. Laboratorio di diagnostica non invasiva della perdita di coscienza transitoria e sincope;
4. Accesso facilitato agli accertamenti cardiologici e neurologici;
5. Letti di degenza e terapia intensiva (63).

Inoltre, esso prevede la collaborazione istituzionalizzata delle seguenti unità operative:

cardiologia, geriatria, medicina interna, neurologia, pediatria, pronto soccorso, psichiatria.

Questo modello migliora sostanzialmente la gestione complessiva della sincope e la diagnosi differenziale dalle cadute e paragonata ad ospedali di pari livello non dotati di tale servizio e riduce il numero di indagini non necessarie oltre ad incrementare l'appropriatezza delle indicazioni e la resa diagnostica delle indagini diagnostiche. Pertanto, il ruolo di un servizio integrato locale per la sincope è di stabilire gli standard da seguire in accordo con gli

obiettivi della Linee Guida sulla Sincope della Società Europea di Cardiologia, riducendo il numero di ricoveri offrendo al paziente in alternativa un percorso diagnostico ben definito e rapido.

Il primo tentativo di fotografare la realtà clinica di sincopi e cadute fu fatto, subito dopo la pubblicazione delle linee guida ESC del 2001, con uno studio multicentrico EGSYS (Evaluation of Guidelines syncope study) (64) che ha valutato il percorso diagnostico e terapeutico compiuto in pazienti recatisi in Pronto Soccorso per perdita di coscienza transitoria in 28 ospedali italiani per un periodo di tempo di circa un mese. I risultati dello studio EGSYS 1 hanno dimostrato una grande eterogeneità nell'incidenza di ricoveri e grande eterogeneità nei comportamenti dei percorsi diagnostici. Tale variabilità non si limitava ai diversi ospedali, bensì, persisteva anche all'interno di un singolo centro nei diversi reparti di destinazione. Inoltre, nei pochi ospedali dove era strutturata una migliore gestione della sincope (es. centri di II livello con Syncope Unit), raramente i pazienti giungevano alla valutazione in tali strutture. Come conseguenza, si è osservato un notevole numero di ricoveri ed esami inappropriati che hanno fatto innalzare i costi di gestione. In conclusione, malgrado la buona accoglienza delle linee guida ESC nell'ambiente medico, esse risultavano ampiamente disattese nella pratica clinica (65). Più recentemente, a cinque anni di distanza dalla pubblicazione delle linee guida, hanno valutato la frequenza con cui medici del DEA hanno deciso l'ospedalizzazione o la valutazione ambulatoriale in un gruppo di pazienti che si sono presentati con transitoria perdita di conoscenza, e in particolare in pazienti in cui si riteneva avessero presentato una reale sincope.

I medici del DEA sono stati istruiti a seguire le linee guida ESC, ed in particolare le raccomandazioni circa il ricovero ospedaliero. Durante il periodo di arruolamento, approssimativamente di 2 anni, 1124 pazienti sono stati considerati affetti da una reale sincope e 440 di questi (39%) presentavano almeno un aspetto che supportava il ricovero per valutazione; 393 di questi 440 pazienti (89%) sono stati ricoverati. Al contrario, 684 pazienti non presentavano evidenti criteri di ammissione; 511 di questi 684 pazienti (75%)

sono stati appropriatamente dimessi al DEA (presumibilmente per una valutazione ambulatoriale), ma il 25% di questi sono stati ricoverati. Questi risultati sono incoraggianti, ma non ottimali. A seguito di questo primo studio ne è stato fatto un secondo che ha valutato le potenzialità delle linee guida ESC nel facilitare la gestione dei pazienti con sincope valutati presso i dipartimenti di emergenza di 11 ospedali italiani nel periodo di tempo di un mese. In altri termini, lo studio voleva dimostrare che, aderendo fedelmente alle linee guida, era possibile una migliore gestione dei pazienti con sincopi. L'applicazione rigorosa delle linee guida alle circostanze cliniche è stata assicurata dall'impiego di due elementi di assoluta novità. Il primo è stato l'utilizzo di un *software* decisionale interattivo, ideato in stretta aderenza alle linee guida stesse.

Il secondo elemento è stato l'impiego, nei singoli centri, di un medico esperto nella gestione della sincope che, in collaborazione con un monitor centrale (che aveva libero accesso ai percorsi decisionali dei medici "periferici") utilizzando il *software* assicurava una gestione del paziente il più possibile conforme alle raccomandazioni ESC.

I risultati dello studio sono stati incoraggianti sotto vari aspetti e, talora, sorprendenti.

Anzitutto, è stata definita l'incidenza della sincope, pari all'1,1% tra gli accessi in Pronto Soccorso. Una valutazione aderente alle linee guida è stata ottenuta nell'86% dei casi (465 pazienti su 541). Questo rappresenta certamente un dato straordinario, che non sarebbe stato possibile ottenere senza lo sforzo eccezionale derivato dall'impiego di medici professionalmente preparati e dallo sviluppo di un *software*.

Secondariamente, la resa diagnostica è stata straordinaria. Gli autori hanno stimato che una diagnosi definitiva della sincope è stata stabilita nel 98% dei casi, con vasta maggioranza delle diagnosi (non sorprendentemente) attribuite ad un riflesso neuromediato o a ipotensione ortostatica. Infine, una diagnosi finale è stata stabilita nel 50% dei casi mediante la sola valutazione iniziale, mentre nei casi in cui erano necessari ulteriori accertamenti, sono stati eseguiti mediamente 2,6 test per paziente.

Un solo test diagnostico è stato sufficiente nel 49% dei pazienti, due test sono stati

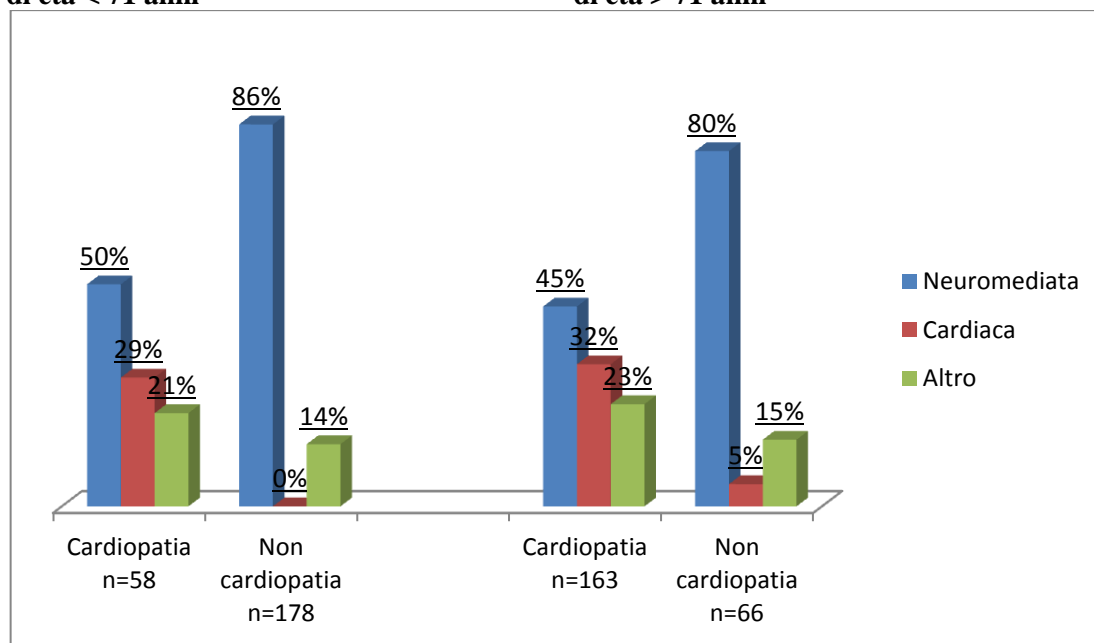
necessari nel 27% e tre o più test nel 24%. Infine, il tasso di ospedalizzazione, che nell'ambito della gestione della sincope rappresenta la principale fonte di spesa sanitaria, è stata del 39%, sensibilmente minore rispetto a precedenti studi.

Queste osservazioni suggeriscono che un *team* di medici motivati e ben istruiti possono migliorare la resa diagnostica ed il costo per diagnosi quando confrontati con l'esperienza del percorso convenzionale (66) (Figura 3).

Figura 3.

Cause di sincope in pazienti di età < 71 anni

Cause di sincope in pazienti di età > 71 anni



Prevalenze delle varie cause di sincope nei pazienti sopra e sotto 71 anni riportate nello studio EGSYS (64)

1.2 Le cadute

Le cadute nell'anziano sono difficilmente distinguibili dalle sincope, e rappresentano una delle maggiori cause di accesso al DEA (67). Negli anni sono state date varie definizioni di caduta: i) “quando la linea verticale che passa attraverso il centro della massa corporea si sposta oltre il baricentro e non viene corretta in tempo” (68); ii) “Caduta per terra non intenzionale”(69); iii) “... un improvviso cambiamento non intenzionale di posizione che determina l'atterramento o scivolamento della persona su un oggetto o sul pavimento o al suolo; iv) conseguenza di un improvvisa paralisi, attacco epilettico o spinta esterna.”(70); v) “evento inatteso che porta una persona a terra da un livello più alto” (71); vi) “ogni cambio di posizione improvviso e non intenzionale che porti il soggetto ad urtare con qualsiasi parte del corpo al suolo” (72). Epidemiologicamente la frequenza aumenta all'aumentare dell'età, secondo l' Istituto nazionale di statistica (ISTAT), nel nostro Paese gli anziani (da 65 anni in poi) sono circa undici milioni, un quinto della popolazione, e tre milioni sono i «grandi vecchi» (80 anni e oltre). Le cadute sono molto frequenti nella popolazione geriatrica e, come descritto più avanti, presentano molti punti di connessione con la sincope, sia in termini epidemiologici che eziologici e di trattamento. In media il 34% (*range* 30-61%) dei soggetti ultra sessantacinquenni non istituzionalizzati, il 26% di quelli istituzionalizzati in Ospedale e il 43% in RSA, presenta almeno una caduta l'anno (73). L'incidenza delle cadute può talvolta essere sottostimata per la difficoltà che si può incontrare nella ricostruzione anamnestica nel paziente anziano anche se non affetto da decadimento cognitivo (74). Infatti è piuttosto frequente che le cadute dovute a sincope, soprattutto nel paziente più anziano, siano associate alla presenza di amnesia retrograda (75). Molteplici cause e numerosi fattori di rischio sono stati identificati come potenziali cause delle cadute. La debolezza muscolare, i disturbi dell'andatura, i deficit posturali, le barriere ambientali, l'impiego di ausili per la deambulazione, i disturbi visivi, la demenza, l'utilizzo di farmaci attivi sul sistema nervoso centrale (SNC) sono descritti in letteratura come fattori di rischio delle cadute (76). Nel 5-

10% dei pazienti anziani che presentano cadute si verificano fratture, traumi cranici e lacerazioni con conseguente aumento del rischio di ospedalizzazione (77).

1.2.1 Epidemiologia

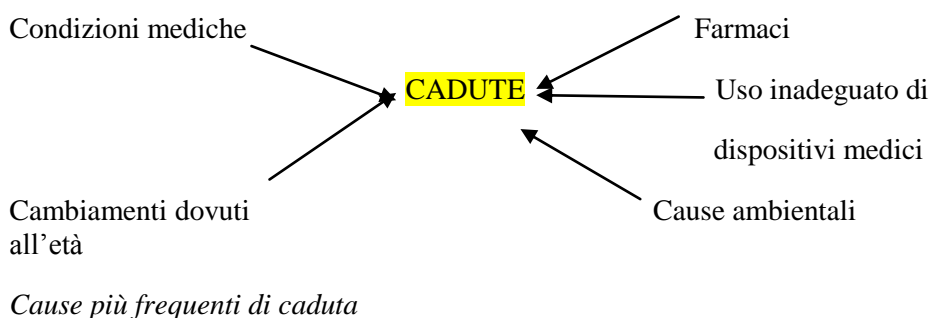
In Italia, nel 2002 è stato stimato che il 28,6% (26-31%) delle persone di 65 anni o più cade nell'arco di 12 mesi. Di questi, il 43% cade più di una volta (78). Il 60% delle cadute avvengono in casa. Dentro casa gli ambienti a maggior rischio sono: la cucina (25%), la camera da letto (22%), le scale interne ed esterne (20%) e il bagno (13%). Uno studio condotto nel 2000 presso l'ULSS 22 della Regione Veneto ha trovato che la frequenza delle cadute accidentali è pari allo 0,86% di tutti i ricoveri. Un altro studio effettuato nell'Ospedale S. Orsola Malpighi nel 2002 stima che le cadute accidentali si verificano nel 5% dei ricoveri nei reparti selezionati per lo studio e nell'1% circa del numero totale dei ricoveri del Presidio ospedaliero. Sempre nel 2002, uno studio osservazionale realizzato nell'arco di sei mesi nell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Careggi di Firenze ha osservato un'incidenza di cadute nei pazienti anziani ricoverati pari all'1,2%. Nell'ASL 11 di Empoli uno studio condotto lo stesso anno sugli eventi avversi ha rilevato che la caduta dei pazienti si verifica nel 4,0% circa di tutti i ricoveri; nel 13% dei casi si tratta di cadute dal letto o dalla poltrona, dati consorzio universitario per la diffusione della cultura del rischio (CINEAS, 2002). In Regione Lombardia il dato valutato nel 2004 su tutte le aziende ospedaliere è del 4,09% (79). In Regione Lazio i medici di medicina generale hanno compiuto uno studio, conclusosi nell'aprile 2004 (classi d'età 75-79 anni, 80-84 anni, oltre 85 anni), da cui è emerso che il 33,7% degli anziani era caduto nei 6 mesi precedenti alla valutazione (80). In circa l'1% dei pazienti che cadono si verifica una frattura di femore con mortalità ad un anno del 20-30% e importanti ripercussioni sulla capacità funzionale (81). Inoltre in percentuale variabile dal 30% al 73% i pazienti con caduta sviluppano una

sindrome ansioso depressiva post-caduta legata alla paura di nuovi eventi con conseguente disabilità legata ad una autolimitazione nelle attività della vita quotidiana. La disabilità conseguente alla caduta inoltre comporta spesso l'istituzionalizzazione del paziente con ovvie e drammatiche conseguenze sulla sua qualità e aspettativa di vita. La gravità delle cadute è legata alla disabilità: 60% dei paziente riportano una ridotta mobilità e alle conseguenze 25% rimane funzionalmente non più indipendente. La morbidità delle cadute nell'anziano è del 40% in pronto soccorso vengono poi ricoverati almeno il 95% delle fratture di femore sono dovute a cadute. La mortalità per cadute è significativa poiché il 50% degli ultra settantacinquenni che viene ricoverato per caduta muore entro 1 anno dall'evento. Lesioni non intenzionali sono la sesta causa di morte in Italia negli ultra settantacinquenni, il 40% degli ingressi in Nursing Homes è successivo ad una frattura, spesso di femore (82). Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità tra il 20% e il 30% di coloro che cadono subiscono danni che riducono la mobilità e l'indipendenza e aumentano il rischio di morte prematura (83).

1.2.2 Fisiopatologia della caduta

Le cadute hanno varie cause correlate a farmaci, a medicazioni, a uso inappropriato di dispositivi medici e alla senescenza che va ad influire su vari aspetti della vita del paziente: stato mentale, apparato locomotore, apparato visivo, sistema nervoso, deambulazione (Figura4).

Figura 4.



Più del 70% delle cadute nell'anziano è dovuta a fattori ambientali in ambiente domestico (84). Le cause di caduta più comuni in comunità secondo lo studio di Rubenstein et al. (85) sono accidentali nel 37% o debolezza nel 12% dei casi, mentre le cause di caduta più comuni in istituto secondo lo studio sono debolezza generalizzata nel 31% casi e rischi ambientali nel 21% dei casi (Tabella 6).

Tabella 6. Cause di caduta in comunità o in Residenze Sanitarie Assistenziali o Ospedali

IN COMUNITA'		IN ISTITUTO	
Incidenti/fattori ambientali	37%	Debolezza generalizzata	31%
Debolezza, problemi		Rischi ambientali	27%
Postura	12%	Ipotensione ortostatica	16%
<i>Drop attack</i>	11%	Patologia acuta	5%
Capogiri, vertigini	8%	Disturbi di postura o della deambulazione	4%
Ipotensione ortostatica	5%	Farmaci	5%
Patologia acuta, stato confusionale, farmaci, disturbi vista	18%	Disturbi non conosciuti	10%
Sconosciuti	8%		

Le cadute possono causare nei pazienti numerose conseguenze derivanti direttamente dal trauma, come ferite, contusioni, fratture, decessi o secondarie (86). Ciò porta la necessità di valutare il rischio del paziente e intervenire per diminuire il ripresentarsi degli episodi, lo studio di Tinetti (87) classifica le cadute nell'anziano come:

- Accidentali: quando la persona cade involontariamente (per esempio scivolando sul pavimento bagnato);
- Fisiologiche imprevedibili: quando sono determinate da condizioni fisiche non prevedibili fino al momento della caduta;
- Fisiologiche prevedibili quando avvengono nei soggetti esposti a fattori di rischio identificabili.

Si stima che circa il 14% delle cadute in ospedale sia classificabile come accidentale, l'8% come fisiologico imprevedibile, mentre il restante 78% rientrerebbe fra le cadute fisiologiche prevedibili.

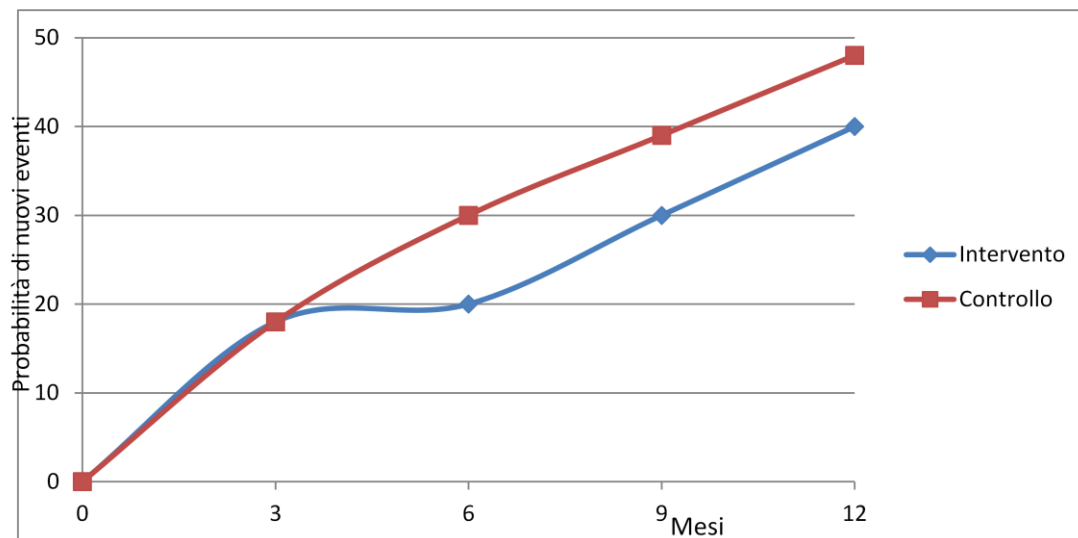
1.2.3 Le complicanze da caduta

Dato che le cadute causano spesso disabilità e diminuita mobilità, le cadute determinano un'aumentata necessità di assistenza e di conseguenza una maggiore probabilità di essere istituzionalizzati (88). Le cadute sono comunemente citate tra le cause che contribuiscono alla richiesta di ricovero di una persona anziana istituzionalizzata. Circa il 10% delle cadute determina danni gravi, di questi il 5% sono fratture (89). Nelle persone anziane circa il 95% delle fratture del femore è causato dalle cadute e circa la metà di questi non riprende più il cammino e il 20% muore entro 6 mesi (90). Le cadute portano a conseguenze oltre che fisiche (traumi e fratture) anche psicologiche, come quelle identificate nella cosiddetta *Post Fall Syndrome* (PFS), che comporta nei pazienti anziani la riduzione fino al 30% della qualità della vita. La caduta pertanto è un evento temibile nell'anziano, sia per le possibili

conseguenze di ordine traumatico quali disabilità, riduzione della funzionalità e, più in generale, della qualità di vita, se come la sincope può avere ripercussioni psicologiche in quanto la perdita di sicurezza e la paura di cadere possono accelerare il declino funzionale e indurre depressione o isolamento sociale(91). Infine, i traumi da caduta hanno anche un costo economico e sociale: gli anziani impegnano in misura significativa le risorse sanitarie del paese, come risulta dal rapporto “Stato di salute e prestazioni sanitarie nella popolazione anziana” del Ministero della salute, secondo il quale nel 2006 in Italia il 37% dei ricoveri ospedalieri ordinari e il 49% delle giornate di degenza e dei relativi costi stimati riguardano la popolazione anziana.

Una riduzione del 20% delle cadute consentirebbe circa 27.000 ricoveri in meno su base annua (92). E’ stato dimostrato che intervenendo sui fattori di rischio è possibile ridurre significativamente il rischio di caduta (93). Un intervento mirato sulle cause potenziali di caduta è in grado di ridurre notevolmente il rischio di caduta (94). Infatti la riabilitazione motoria e un intervento ambientale domiciliare sono capaci di ridurre il rischio del 20%; anche la sospensione dei farmaci attivi sul sistema nervoso centrale, l’intervento multidisciplinare individuale e un intervento riabilitativo specifico sono in grado di ridurre notevolmente tale rischio (95) (Figura 5).

Figura 5.



Probabilità di ricaduta nei soggetti trattati attivamente per la prevenzione di un nuovo evento e i controlli nello Studio di Tinetti et al. (1994)

1.2.4 Cause più frequenti di caduta

Tra le cause più comuni di caduta nel paziente geriatrico ci sono le problematiche muscolari e le problematiche scheletriche, con l'aumentare dell'età c'è una riduzione delle capacità muscolo-scheletriche, tutto ciò comporta un incremento notevole della possibilità di cadute con conseguenze traumatiche. I principali fattori di rischio per caduta riportati in letteratura sono (96):

- L'anamnesi positiva per precedenti cadute;
- Le patologie che possono compromettere la stabilità posturale e la deambulazione, causare episodi ipotensivi, aumentare la frequenza minzionale, condizionare lo stato di vigilanza e l'orientamento spaziotemporale del paziente;
- Il deterioramento dello stato mentale;

- I particolari stati di alterazione mentale (confusione e disorientamento);
- Il deterioramento delle funzioni neuromuscolari nell'esecuzione delle attività di vita quotidiana;
- La riduzione del visus e dell'udito;
- Le deformazioni o patologie del piede (per esempio ipercheratosi cutanee, alluce valgo, dita a martello);
- La politerapia, l'assunzione di farmaci che influenzano particolarmente lo stato di vigilanza, l'equilibrio (97);
- La variazione della posologia con un incremento del dosaggio del farmaco;
- L'abitare da soli;
- La presenza di diarrea o incontinenza;
- La paura di cadere.

Fra i 30 e i 75 anni, la massa magra dell'organismo si riduce, soprattutto a causa della perdita di massa muscolare scheletrica, e il numero e la dimensione delle fibre muscolari diminuiscono progressivamente. Questo processo è denominato sarcopenia (98). Nella patogenesi della sarcopenia possono essere coinvolti diversi fattori legati all'invecchiamento: riduzione del livello di attività fisica; modificazioni a carico del sistema nervoso centrale o periferico, probabilmente iniziate nel corso dell'età media, che possono portare alla perdita di unità motorie; riduzione del tasso di sintesi proteica nei muscoli scheletrici. In molte persone anziane, la perdita di massa muscolare può essere accelerata dal concorso di un aumento del fabbisogno proteico e di una riduzione dell'assunzione di proteine con la dieta (99). Le fibre muscolari di tipo II, ad alta velocità di contrazione, si riducono in misura maggiore rispetto alle fibre di tipo I, a contrazione più lenta. Le fibre di tipo II prendono parte alle contrazioni muscolari rapide di potenza, mentre quelle di tipo I hanno la funzione di mantenere la postura e di svolgere gli esercizi muscolari ripetitivi e di resistenza. La perdita di fibre muscolari dovuta all'invecchiamento provoca una diminuzione della forza

massima di contrazione isometrica, che si riduce del 20% entro i 60 anni e del 50% entro gli 80 anni (100). I motivi della comparsa di queste modificazioni della composizione corporea e della forza di contrazione isometrica non sono ancora del tutto compresi, ma tra i fattori che vi contribuiscono potrebbe esserci un deficit relativo di ormoni anabolizzanti, come l'ormone della crescita, il fattore di crescita insulino-simile I (Insulin-like Growth Factor I, IGF-I), il testosterone e il deidroepiandrosterone (DHEA), e una riduzione dell'esecuzione abituale di un lavoro muscolare vigoroso. I pazienti nei quali compaiono deficit ormonali come quelli descritti potrebbero necessitare di una terapia suppletiva ormonale. Le persone anziane con mobilità notevolmente ridotta a causa di una malattia acuta, e particolarmente le persone anziane costrette a letto, corrono il rischio del decondizionamento e dell'accelerazione della perdita di forza e di massa muscolare (101). Il tasso di perdita è all'incirca dell'1,5%/die; il decondizionamento è maggiore a livello dei muscoli anti-gravitari (cioè, quelli utilizzati per mettersi a sedere dalla posizione supina, alzarsi in piedi e sollevarsi con le braccia), i quali sono essenziali per lo svolgimento delle attività della vita quotidiana. Alcuni geriatri ritengono che per 1 giorno di immobilizzazione assoluta a letto siano necessarie, per ritornare allo stato funzionale preesistente, 2 settimane di ricondizionamento. Molti farmaci d'uso comune sono significativamente correlati alle cadute nei pazienti anziani essendo uno dei più importanti fattori di rischio estrinseci.(102-103) Le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche dei farmaci cambiano con l'invecchiamento.(104) Nell'anziano vi è un incremento della massa grassa totale con aumento dell'emivita dei farmaci lipofili; negli anziani fragili e malnutriti l'albumina sierica è spesso ridotta con aumento della frazione libera dei farmaci; vi sono inoltre alterazioni della funzionalità epatica e renale che possono alterare l'azione dei farmaci. Tutti questi fattori, associati alla comorbidità, alla polifarmacoterapia e all'aumento delle prescrizioni inappropriate rendono l'anziano più soggetto alle reazioni avverse da farmaci, quali le cadute.(104) Numerosi studi hanno valutato l'associazione tra specifici farmaci e classi di farmaci e la probabilità di cadute. Nel 1999 è stata pubblicata un'ampia metanalisi di studi

condotti tra il 1966 e il 1996 (105). Da allora alcuni studi sono stati pubblicati al fine di aggiornare questi dati iniziali. L'acronimo FRID (Fall Risk Increasing Drugs) è stato usato per la prima volta da Van der Velde per identificare una lista di farmaci associati al rischio di caduta (106). I FRID più comunemente prescritti sono farmaci per le malattie cardiovascolari, benzodiazepine, antidepressivi, antiepilettici, antipsicotici, antiparkinsoniani e oppioidi (107) (Tabella 7).

Tabella 7. Fattori di rischio iatrogeno per caduta (106)

	Odds ratio	(I.C. al 95%)
Consumo di farmaci (sì/no)	4,24	3,06-5,88
Lassativi	2,03	1,52-2,72
Farmaci psicotropi	1,74	1,56-1,95
Polifarmacoterapia	1,71	1,50-1,96
Benzodiazepine	1,61	1,35-1,93
Antidepressivi	1,59	1,43-1,75
Antiepilettici	1,56	1,28-1,90
Antiparkinsoniani	1,55	1,21-1,97
Ipnotici	1,53	1,40-1,68
Digossina (glicosidi digitalici)	1,48	1,11-1,99
Narcotici	1,43	1,27-1,61
Tranquillanti	1,42	1,21-1,67
Farmaci metabolici ed endocrini	1,39	1,20-1,62
Antipsicotici	1,37	1,16-1,61
Analgesici	1,33	1,07-1,6
Antinfiammatori	1,25	1,11-1,42
ACE inibitori	1,21	1,15-1,28
Vasodilatatori	1,12	1,04-1,21
Antipertensivi	1,10	1,05-1,16

Ad aprile 2013 è stata pubblicata una revisione sistematica,(107) che identifica 156 fattori di rischio associati alle cadute nei pazienti di età superiore ai 60 anni: 13 sono fattori estrinseci, 32 fattori iatrogeni, 57 fattori legati alla storia clinica, 29 fattori relativi alle caratteristiche fisiche del paziente e infine 25 fattori legati alle caratteristiche socio-demografiche. La

tabella 1 mostra i rapporti di rischio (*odds ratio*) per i fattori iatrogeni (107) Indubbiamente per ridurre il rischio di cadute nell'anziano si deve agire su più fronti, ma è indispensabile ricordare che i farmaci sono uno dei fattori di rischio maggiormente modificabili per prevenire le cadute e le lesioni conseguenti (103-108) Già nel 1994 uno studio aveva rilevato che ridurre il numero di farmaci a 4 o meno è una delle strategie principali per ridurre il rischio di cadute negli anziani che vivono in comunità (109). Per quanto riguarda le prescrizioni inappropriate, molto frequenti nell'anziano,(110) è interessante notare che due dei principali strumenti di screening, i criteri di Beers e gli STOPP and START, hanno dedicato una sezione speciale ai farmaci che possono essere implicati nelle cadute, consigliando di valutare attentamente la sospensione di questi farmaci(111-112).

Nel piano di assistenza alle persone anziane ospedalizzate, specialmente se immobilizzate a letto, deve essere compreso un programma di intervento precoce basato sulla terapia fisica e su un regime personalizzato di esercizi motori. (113) Ad aggravare la situazione muscolare del paziente anziano si aggiunge una comorbidità importante che amplifica i danni susseguenti alla caduta, l'osteoporosi. L'osteoporosi è una delle principali problematiche ossee nel paziente anziano, essa si può definire come un disordine delle ossa scheletriche caratterizzato dalla compromissione della robustezza dell'osso che predispone ad un aumento del rischio di frattura e questo ne è l'aspetto più importante soprattutto per l'alto numero dei casi colpiti nella popolazione adulta (114-115-116). Il ruolo esatto dell'osteoporosi nell'eziologia delle fratture deve peraltro ancora essere determinato con precisione. Infatti la resistenza dell'osso ai traumi riflette l'integrazione tra due fattori: la densità ossea e la qualità ossea.

La densità ossea è espressa in grammi di minerale per area ed è determinata, in ogni individuo, dal picco di massa ossea raggiunto e dalla quantità di osso perso.

La qualità dell'osso fa riferimento complessivamente all'architettura, al *turnover*, alla

somma dei danni sofferti e alla mineralizzazione (117). Nell'anziano le cadute per problematiche muscolo scheletriche correlate all'aumento dell'osteoporosi contribuiscono significativamente all'aumento di incidenza di eventi fratturativi, uno dei motivi più frequenti è dovuto al fatto che ci siano scarse reazioni protettive (118). Gli interventi nel campo delle problematiche muscolo-scheletriche sono necessari visto che l'osteoporosi e le fratture femorali, vertebrali, ecc, sono una delle principali cause di disabilità nella popolazione anziana ed hanno un impatto notevole anche in termini di costi sociali. Per ridurre questo impatto è possibile fare prevenzione sulle problematiche muscolo-scheletriche del paziente anziano trattando infatti l'osteoporosi si va a diminuire la possibilità di fratture e si migliora la prognosi del paziente caduto.

La prevenzione delle fratture associate all'osteoporosi è un obiettivo che, ove raggiunto, permette non solo di migliorare la qualità della vita delle singole persone ma anche alla riduzione drastica di costi sociali e di economia sanitaria. La prevenzione in questo ambito può e deve essere orientata su due obiettivi diversi ma correlati:

- Prevenzione dell'osteoporosi,
- Prevenzione delle fratture in pazienti con osteoporosi.

Grazie alla migliore comprensione delle cause, alla facilità di accesso alla diagnosi ed alla possibilità di trattamento prima che si manifestino le fratture oggi è possibile una reale prevenzione dell'osteoporosi e delle complicanze ad essa associate. Infine, possiamo citare un deficit di vitamina D come un fattore di rischio per fragilità scheletrica negli anziani e per le fratture ossee osteoporotiche, specie di femore (118). Un'insufficienza di vitamina D è stata correlata anche a deficit muscolari e dell'equilibrio, la cui correzione potrebbe ridurre il rischio di cadute e quindi anche di fratture, specie negli anziani (119) anche se una recente meta-analisi non ha evidenziato una significativa diminuzione del tasso di cadute nei soggetti che hanno ricevuto una supplementazione dietetica (121).

1.3 Sincope e caduta: cause e processi fisiopatologici in comune

Nel paziente anziano sia per la grande incidenza che per la morbidità e mortalità associate è sempre più giustificato lo studio in termini di diagnosi e prevenzione della sincope e della caduta. Uno dei maggiori problemi che si incontra nella diagnosi di questi due eventi nell'anziano è la diagnosi differenziale, infatti non sempre è possibile in base ai reperti anamnestici e strumentali riuscire ad effettuare una corretta valutazione all'accesso ai DEA. Ad esempio per lo stato confusionale del paziente, sia per pregresso deficit cognitivo o di memoria che per i traumi riportati, non è sempre possibile definire con certezza l'avvenuta perdita di coscienza o la presenza di segni di ipoperfusione centrale come causa della caduta a terra (122). I processi che portano alla caduta indipendentemente dalla ipoperfusione sono molteplici e sono per lo più legati alla diminuzione della performance fisica, della ridotta riserva funzionale vestibolare e neurologica riscontrata degli anziani (123). Al contrario, la sincope in questo ambito è prevalentemente causata da alterazioni cardiovascolare e disautonomie (124). Definire correttamente l'eziologia di una eventuale caduta a terra, può avere importanti risvolti sia di tipo terapeutico che prognostico. E' interessante notare che sia la sincope che la caduta possono essere favoriti dall'assunzione di farmaci anche se l'una e l'altra possono essere associate a differenti classi farmacologiche (125). Inoltre, i soggetti anziani sono più suscettibili agli effetti dei farmaci e possono perciò sviluppare più facilmente reazioni avverse tra cui sincope e caduta. Le modificazioni cardiovascolari, renali, gastrointestinali ed epatiche, e i cambiamenti nella composizione corporea, correlate all'invecchiamento, possono influenzare la concentrazione plasmatica, il metabolismo e l'eliminazione dei farmaci (126). La caduta e la sincope rientrano nella definizione di ("Adverse Drug Reaction") ADR, quando vi è stretta correlazione fra l'assunzione del farmaco e la caduta stessa; i farmaci più frequentemente associati a cadute e fratture sono alcune classi di psicofarmaci, gli antiipertensivi, i diuretici e i FANS mentre quelli che possono causare o favorire l'insorgenza della sincope sono per lo più farmaci ad

attività cardiovascolare (127). Tra gli altri numerosi fattori di rischio per le cadute possiamo citare il diabete mellito, fattori muscolo-scheletrici, alterazioni dell'equilibrio e dell'andatura, fattori neuro-psicologici e l'ipotensione ortostatica. Quest'ultimo insieme alle aritmie è associato alla sincope (128). Sebbene modesti cambiamenti della funzione di mantenimento posturale rientrino nel processo di invecchiamento fisiologico, si stima che il 60% dei casi di caduta siano attribuibili a fattori multipli, moltissimi dei quali potenzialmente modificabili; i pazienti necessiterebbero quindi di un'approfondita valutazione del rischio e di strategie di intervento a carattere multifattoriale (129). Alcune evidenze suggeriscono come vi sia una sovrapposizione tra sincope e cadute nel paziente anziano (130); nel senso che nel soggetto anziano molte cadute possono riconoscere una patogenesi tipica della sincope anche in assenza di perdita di coscienza. Tali eventi che vanno a precedere una caduta o sincope rientrano in un quadro detto "pre sincopale". (Tabella 8)

Tabella 8. Manifestazione della presincope

-
- SENSAZIONE DI TESTA VUOTA
 - NAUSEA
 - SUDORAZIONE
 - STANCHEZZA
 - DISTURBI VISIVI
-

Infatti, nel paziente anziano con disturbi della postura e del cammino, un episodio presincopale, dovuto ad esempio ad un'ipotensione di modesta entità, può essere causa di caduta. Alla base di episodi ipotensivi possiamo individuare varie cause tra cui le reazioni avverse ai farmaci e le interazioni farmacologiche dannose. La patologia iatrogena rappresenta una frequente causa di accesso al Pronto Soccorso (PS) (131); solo negli ultimi

anni è aumentato il numero dei dati disponibili sulla reale incidenza di sincopi e cadute negli anziani. Nello studio condotto da (Kapoor et al.) nel 1986 le cause più frequenti di sincope riscontrate in una popolazione geriatrica composta da 210 pazienti erano di natura cardiaca 33,8%, il 26,7% erano di natura non cardiovascolare ed il 38,5% erano indeterminate(132). L'iter diagnostico seguito in questo ed in altri studi contemporanei, però, non dava importanza alla valutazione neuroautonomica dei pazienti anziani (dati Società Italiana di Gerontologia e Geriatria, Gruppo Italiano per lo studio della Sincope nell'anziano GIS)(133). Il GIS ha dimostrato che, in una popolazione di 163 pazienti afferenti a strutture geriatriche per sincope ed analizzati per classi di età, le sincopi più frequenti sono proprio le neuroriflesse (51%) e quelle da ipotensione ortostatica (12%) . Le sincopi di origine cardiaca sono aumentate nei pazienti più anziani ed in totale sono il 12% (134).

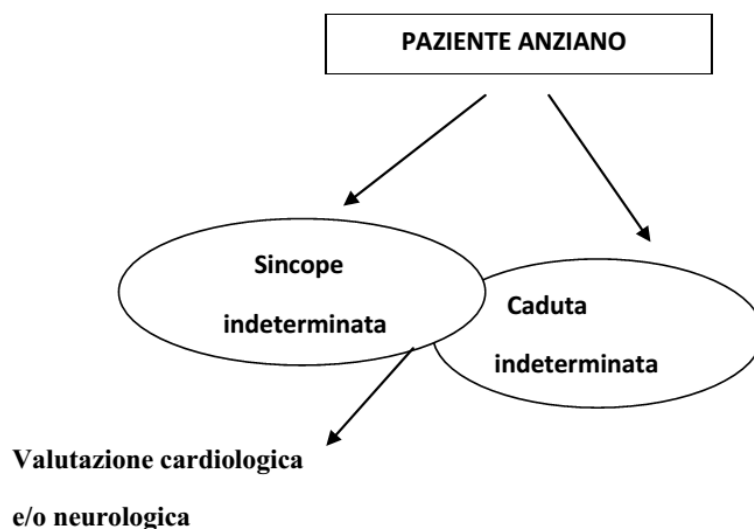
Anche lo studio (EGSYS) sopra menzionato , condotto su una popolazione non propriamente geriatrica, ma comunque di età abbastanza elevata (60 ± 23 anni), riporta dati simili ai precedenti; la sincope neuroriflessa si conferma infatti essere la più frequente, raggiungendo il 45% delle diagnosi. (135). Tra le sincopi neuroriflesse dell'anziano l'ipersensibilità seno carotidea è risultata la causa più frequente nello studio condotto su pazienti anziani afferenti al pronto soccorso da McIntosh et al. (136). Peraltro, in questo studio venivano considerati non solo pazienti con sincope, ma anche con vertigine o caduta non accidentale (Tabella 9).

Tabella 9. Prevalenza delle varie categorie di sincope stratificate per età (><75 anni) (136)

	Intera coorte N=131	<75 anni N=48	>75 anni N=83	p
Cardiaca (%)	12	6	16	0,04
Neuroriflessa (%)	51	69	41	<0,01
Ortostatica (%)	12	6	16	0,04
Iatrogena (%)	5	2	6	NS
Multifattoriale (%)	4	1	4	NS
Indeterminata (%)	16	16	17	NS

Se in alcuni casi la sincope e le cadute possono essere ben distinte come entità specifiche, in altri, soprattutto quando le circostanze dell'evento non sono ben chiare, una caduta descritta come accidentale potrebbe in realtà essere legata ad un evento sincopale. Uno studio condotto su 1.100 pazienti con caduta non accidentale ha dimostrato in percentuale elevata la presenza di una ipersensibilità seno carotidea prevalentemente di tipo cardioinibitorio (137) (Figura6).

Figura 6.



Valutazione del paziente con caduta o sincope

Va comunque sottolineato che sulla eventualità di sottoporre i pazienti anziani con caduta non spiegata alla valutazione riservata ai pazienti con sincope di natura indeterminata esiste ancora un dibattito in letteratura. Infatti, secondo recenti indicazioni di importanti autori statunitensi come Kenny RA (138) la valutazione neuroautonomica in caso di caduta deve essere eseguita solamente nel caso questa sia associata a sincope certa. Saranno quindi necessari ulteriori studi per definire il corretto percorso diagnostico in caso di episodi di caduta non accidentale. A questo proposito è in fase di progettazione uno studio del GIS, randomizzato e controllato, da condurre in reparti di ortopedia in Italia, proprio sulla eziologia e l'intervento in pazienti anziani ricoverati per le conseguenze di una caduta non accidentale. I pazienti anziani oltre ad essere più suscettibili ai farmaci, più frequentemente manifestano reazioni ai vari principi attivi che spesso possono essere causa di cadute o di sincope. Nei soggetti con episodio sincopale che si rivolgono ai Pronto Soccorso (PS) è spesso difficile stabilire una singola causa (139). Studi di popolazione hanno evidenziato una correlazione tra l'utilizzo di alcune classi di farmaci attive sul sistema

nervoso centrale e il rischio di cadute.(140). Un'accurata anamnesi farmacologica, lo studio di possibili interazioni farmacologiche e la valutazione dei sintomi in funzione degli effetti avversi dei farmaci assunti già in fase di triage dei pronto soccorso, potrebbe aiutare nella diagnosi differenziale e nell'identificazione della patologia iatrogena soprattutto nei pazienti anziani. In conclusione la sincope e le cadute sono due manifestazioni geriatriche molto frequenti e spesso fortemente invalidanti. Il lento processo di invecchiamento rende necessario un intervento su queste due patologie destinate ad aumentare con l'età. L'elevata prevalenza e il notevole impatto sociosanitario a loro correlati impongono uno sforzo da parte della ricerca al fine di migliorare le conoscenze in questo ambito ed al fine di ridurre le recidive e la morbidità e mortalità correlate.

2.0 SCOPO DELLO STUDIO

Il presente studio, dal titolo “Studio prospettico di confronto dei fattori di rischio per caduta o sincope nei pazienti anziani che accedono al DEA di Pisa” presso il Pronto Soccorso dell’ospedale di Cisanello di Pisa, è stato condotto con lo scopo di valutare nei soggetti con sincope/presincope o caduta - arruolati nella più ampia analisi prospettica sulle reazioni avverse ai farmaci nei soggetti anziani che accedono al DEA, condotta dalla U.O. di Geriatria e dalla U.O. di Farmacologia dell’Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, attualmente in corso - i fattori di rischio associati a eventi sincopali o a caduta di natura accidentale. In particolare l’obiettivo principale dello studio è stato quello di poter distinguere in base alla storia clinica e esami strumentali, raccolti direttamente al *triage*, eventuali fattori legati significativamente alla sincope (sia non modificabili come età, sesso comorbidità etc. che fattori modificabili come i farmaci) in confronto con le cadute.

I soggetti arruolati sono stati suddivisi in tre categorie (sincope/presincope, sincope o caduta) a seconda che essi presentassero o una caduta a terra riferibile a meccanismi fisiopatologici riconducibili alla sincope (presenza di sintomi prodromici come vertigine, sensazione di deliquio, palpitazioni, riduzione del visus, nausea, amnesia etc.) sia in presenza di perdita di coscienza che senza perdita di coscienza, o caduta accidentale definita come perdita della postura in assenza di sintomatologia riferibile a sincope. In questo modo è stato possibile determinare eventuali differenze tra i gruppi che possono essere ricondotte alla patogenesi dei due eventi.

Particolare attenzione è stata data alla presenza, oltre ai fattori demografici, delle varie comorbidità cardiovascolari (fibrillazione atriale, cardiopatie strutturali, cardiopatie ischemiche, scompenso cardiaco, aritmie, ipertensione arteriosa), neurologiche, muscolo-scheletriche, demenza, diabete mellito e numero totale di comorbidità. Inoltre è stata condotta una analisi per singole classi farmacologiche (ACE inibitori/sartani, calcio

antagonisti NDHP, calcio antagonisti DHP, beta bloccanti, alfa litici, diuretici, lassativi, nitrati, antiaritmici, digitale, antiaggreganti, ebpm, tao, metformina, insulina, LT4, statine, PPI, procinetici, FANS, paracetamolo, cortisonici, antistaminici, difosfonati, anti colinergici, beta agonisti, antidepressivi, benzodiazepine, antipsicotici, antiepilettici, ipnoinducenti, gabaergici, dopaminergici, acetilcolinesterasici, antibiotici, biologici). Inoltre è stata eseguita l'analisi di categorie farmacologiche raggruppate in classi più ampie come i farmaci attivi sul SNC e farmaci ipoglicemizzanti al fine di aumentare la potenza del campione. Sono state analizzate anche il numero di farmaci e la presenza di possibili interazioni. Infine, sono stati valutati i parametri di laboratorio disponibili (glicemia, potassiemia, calcemia, sodiemia, PT, aPTT, INR, emoglobina, creatininemia).

Lo scopo finale dello studio è stato quello infatti di fornire ai medici uno strumento di valutazione in più da utilizzare nei casi in cui la diagnosi differenziale tra una caduta accidentale e una sincope/presincope non sia possibile (amnesia del soggetto, deficit cognitivi etc.) (141). Il riconoscimento di un differente processo fisiopatologico alla base della perdita di postura è necessario per impostare una corretta terapia in acuto evitando esami diagnostici superflui e mettere in atto strategie terapeutiche a lungo termine per la prevenzione delle recidive.

3.0 MATERIALI E METODI

I dati di questa tesi sono stati estratti dallo studio prospettico in corso presso il Pronto Soccorso dell'ospedale di Cisanello di Pisa sulle reazioni avverse ai farmaci nei soggetti anziani che accedono al DEA, condotta dalla U.O. di Geriatria e dalla U.O. di Farmacologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana.

3.1 Criteri di inclusione/esclusione

Sono stati arruolati pazienti di età superiore a 65 anni che sono stati accolti al DEA di Pisa per sincope o caduta con codice di gravità giallo/verde. Per i pazienti che non erano in grado di fornire il consenso all'intervista e/o i particolari anamnestici richiesti nello studio sono stati intervistati i tutori legali.

Sono stati esclusi dallo studio:

- i) i soggetti afferenti al PS per motivi programmati (esami strumentali, consulenze etc.);
- ii) i soggetti non in grado di fornire il consenso e senza un tutore legale;
- iii) i soggetti per i quali non è stata ottenuta un'adeguata raccolta dati;
- iv) i soggetti inquadrati come codici rossi e bianchi.
- v) I soggetti con motivi di accesso differenti da sincope e caduta

3.2 Disegno dello studio

Il presente studio naturalistico/osservazionale è stato condotto prospetticamente su due coorti di studio estratte dal database del più ampio studio sulle reazioni avverse al DEA (vedere paragrafo 3.0).

I pazienti arruolati in questo studio sono stati intervistati direttamente al triage da un Geriatra e da un Farmacologo, che hanno raccolto un'attenta anamnesi farmacologica e clinica, e dopo l'intervista è stata eseguita la valutazione delle potenziali correlazioni tra il motivo dell'accesso (sincope/presincope e caduta accidentale) e farmaci assunti o eventuali interazioni note, mediante la consultazione delle banche dati Micromedex® e Farmadati®.

Sono state suddivise le cause della perdita di postura in base ai seguenti criteri: cadute accidentali in assenza di segni prodromici (nausea, vertigini, delirio, obnubilamento del visus) e cadute secondarie a presincope e/o sincope (vasovagali, situazionali, ipotensive, cardiogene e iatrogene). Sono stati esclusi i casi in cui la perdita di coscienza, in base agli accertamenti eseguiti in pronto soccorso, sia stata attribuita a disturbo neurologico come ictus (ischemico o emorragico) o epilessia oltre ad escludere i casi riconducibili a possibili disturbi metabolici (ipoglicemia, iperglicemia, disionie e acidosi).

I pazienti sono stati classificati in base alle seguenti definizioni in tre gruppi:

- 1) Caduta accidentale: “un improvviso, non intenzionale, inaspettato spostamento verso il basso dalla posizione ortostatica, assisa o clinostatica” (71);
- 2) Sincope/presincope: “Episodio preceduto da prodromi sincopali a cui può seguire o meno la sincope ovvero la perdita transitoria dello stato di coscienza dovuta ad una ipoperfusione cerebrale acuta.”(142);
- 3) Sincope: “sintomo definito clinicamente come perdita della coscienza transitoria e a fine spontanea, che porta a caduta. L'esordio è autolimitante e il recupero è

relativamente rapido, completo, spontaneo, e generalmente avviene in un breve lasso di tempo (<20 sec)” (3);

I dati demografici raccolti sono stati: età, sesso e *range* di età (><80 anni). Le comorbidità sono state suddivise in: depressione, ipertensione arteriosa, anemia, aritmie (esclusa la fibrillazione atriale), scompenso cardiaco, cardiopatia strutturale, cardiopatia ischemica, fibrillazione atriale, malattie muscolo-scheletriche, demenza, diabete mellito.

I più comuni farmaci assunti sono stati suddivisi in alcune categorie principali: farmaci ipoglicemizzanti (includendo sia le terapie orali che insuliniche) farmaci attivi sul sistema nervoso centrale (questi ultimi ulteriormente suddivisi in: antidepressivi, benzodiazepine, antipsicotici, ipnoinducenti e analgesici oppioidi/oppiacei, anticolinergici) antiipertensivi (calcio antagonisti didropirimidinici (D.H.P.) e non didropirimidinici (non D.H.P.), ACE inibitori-sartanici, diuretici), farmaci attivi al livello cardiaco (beta-bloccanti, beta-agonisti, antiaritmici, alfa-litici, diuretici, nitrati, digitale antiaggreganti) e altri farmaci come FANS (antiinfiammatori non steroidei), cortisonici, antistaminici, difosfonati.

Sono stati infine valutati i parametri ematici dei pazienti in cerca di correlazioni eventuali con il motivo di accesso (sodio, potassio, creatinina, cloro, PT, aptt, Inr, glicemia) . Infine abbiamo raggruppato la popolazione in due *range* d'età < di 80 anni e > di 80 anni. Le suddette analisi biochimiche sono state condotte presso il Laboratorio del DEA di Pisa.

3.3 Analisi statistica

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il software IBM SPSS Statistic (IBM SPSS *Statistic version 20.0* Ink IBM Corporation and its licensor 1989-2011). I dati con distribuzione parametrica sono stati espressi come media \pm DS. L'analisi della varianza (ANOVA) (distribuzione parametrica) è stata utilizzata per comparare i diversi gruppi. La relazione tra i diversi parametri è stata valutata mediante il test del Chi quadro (variabili dicotomiche). La regressione logistica multipla è stata condotta utilizzando la sincope/presincope caduta come variabile dipendente e età, genere, *range* d'età, comorbidità e numero di comorbidità, farmaci e numero di farmaci come variabili indipendenti. La significatività statistica veniva assegnata per $p < 0.05$. L'analisi di regressione multivariata *backward* con limite per l'*input* e l'*output* di alfa uguale a 0.05 è stata eseguita per valutare quali fossero i fattori più importanti, in termini di correlazione, associati a caduta o sincope/presincope. Per non ridurre la potenza del campione l'analisi è stata condotta tra il gruppo caduta e l'interno gruppo sincope/presincope.

4.0 RISULTATI

4.1 Caratteristiche della popolazione selezionata

Nel presente studio abbiamo arruolato una popolazione di 556 (17,3%) pazienti selezionati dal database comprensivo di 3200 soggetti di età superiore ai 65 anni dello studio epidemiologico prospettico in corso al DEA di Pisa (vedere metodi). I pazienti sono stati selezionati se avevano come motivo di accesso al DEA una storia di sincope/presincope o cadute. Di questi pazienti 349 (10,9%) sono stati classificati come cadute accidentali in assenza di prodromi riferibili a sintomatologia presincope (vedere metodi per definizione) e 207(6,4%) pazienti che hanno avuto una caduta a terra per sincope (con perdita di coscienza) o una caduta preceduta da sintomatologia presincope (vedere metodi per definizione). Questi ultimi sono stati classificati come gruppo sincope/presincope, di questi 131 pazienti hanno avuto un evento sincope diagnosticabile chiaramente dall'anamnesi (63.2% del gruppo sincope/presincope). Nel gruppo cadute il 73.36% (257 pazienti) erano donne mentre nel gruppo sincope/presincope la percentuale del sesso femminile era di 51.69% (107 pazienti). Nei pazienti con sincope la percentuale delle donne è stata di 51.90% (68 pazienti) (Tabella 10).

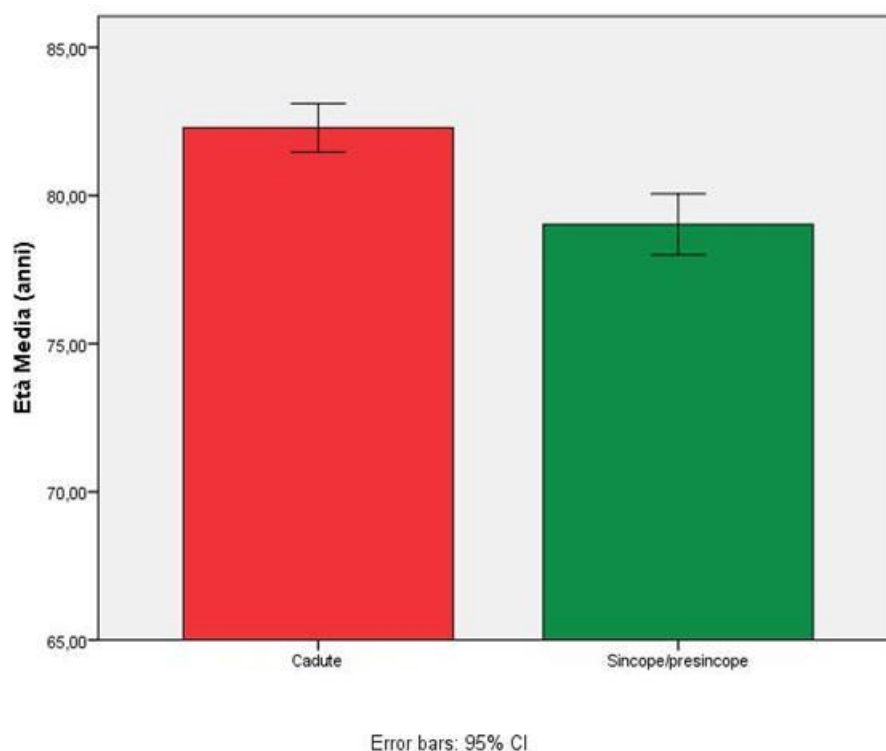
Tabella 10 Caratteristiche della popolazione selezionata nello studio (confronto tra i due gruppi caduta e sincope/presincope)

	349 Cadute	207 Sincope/Presincope	<i>p</i>	Sincopi (131)	<i>p</i>
Sesso (364 donne)	257 (73,63%)	107 (51,69%)	0,00 ^a	68 (51,90%)	0,00 ^a
Prevalenza età >80	227 (65,04%)	104 (50,24%)	0,00 ^a	70 (53,43%)	0,01 ^a
Età media	82,29 (7.77)	79,03 (7.51)	0,00	79,76 (7.21)	0,01
Numero di patologie	2,45 (1.75)	2,57 (1.78)	0,50	2,61 (1.97)	0,42
Numero farmaci	4,44 (2.76)	5,07 (3.53)	0,02	5,18 (3.81)	0,19
Creatinina mg/dL	1,62 (5.92)	1,60 (6.52)	0,08	1,11 (0.48)	0,98
Sodio mEq/L	137,55 (4.77)	136,91 (4.40)	0,49	136,84 (4.23)	0,21
Potassio mEq/L	4,12 (0.47)	4,13 (0.67)	0,69	4,19 (0.55)	0,88
Calcio mg/dL	9,05 (0.54)	9,22 (0.43)	0,10	9,25 (0.52)	0,15
Glicemia mg/dL	133,75 (60.62)	125,22 (0.56)	0,56	129,25 (48.61)	0,14
HBg/dL	12,62 (2.04)	12,73 (3.36)	0,63	12,69 (3.98)	0,71
INR	1,27 (0.62)	1,27 (0.66)	0,95	1,27 (0.66)	0,95
PT %	82,33 (24.71)	82,09 (22.05)	0,49	82,55 (22.50)	0,93
aPTT sec.	28,72 (8.22)	27,24 (5.45)	0,44	27,59 (5.19)	0,70

Il confronto tra i gruppi di studio è stato effettuato tra il gruppo caduta e il gruppo sincope/presincope o tra il gruppo caduta e i soggetti che hanno manifestato una sincope. Confronto tra medie con Test di Student per le variabili categoriche (a) Test del Chi². (Hb emoglobina, INR International Normalized Ratio, PT tempo di protrombina, aPTT tempo di tromboplastina parziale attivata)

L'età media del gruppo cadute è stata 82.29 anni (± 7.77), nel gruppo presincope/sincope è stata 79.03 (± 7.51) e nel gruppo sincope 79.76 (± 7.21) (Figura 7).

Figura 7



Età media nelle due popolazioni in studio (caduta-sincope/presincope)

Il confronto dell'età del gruppo cadute accidentali sia con il gruppo intero presincope/sincope che con i soggetti con sincope è risultato significativo ($p < 0.01$ e $p = 0.01$ rispettivamente) (Tabella 10). Nell'intera coorte le donne hanno presentato un'età media di 81,8 anni $DS \pm (7,94)$ mentre 191 (35.0%) per gli uomini è stata di 79,63 anni $DS \pm (7,41)$. Nei tre gruppi (caduta, sincope/presincope e sincope) la percentuale di pazienti sopra gli 80 anni è stata di 65.04%, 50.24% e 53.43%, rispettivamente con una p del confronto tra cadute e gli altri due gruppi di < 0.01 e uguale a 0.01 (cadute vs sincope/presincope e cadute vs sincope, rispettivamente). Nella Tabella 11 sono riportati i valori medi dell'età dell'intera coorte stratificati per sesso (uomini: 79.63 ± 7.41 anni; donne 81.80 ± 7.94 anni) oltre ai valori

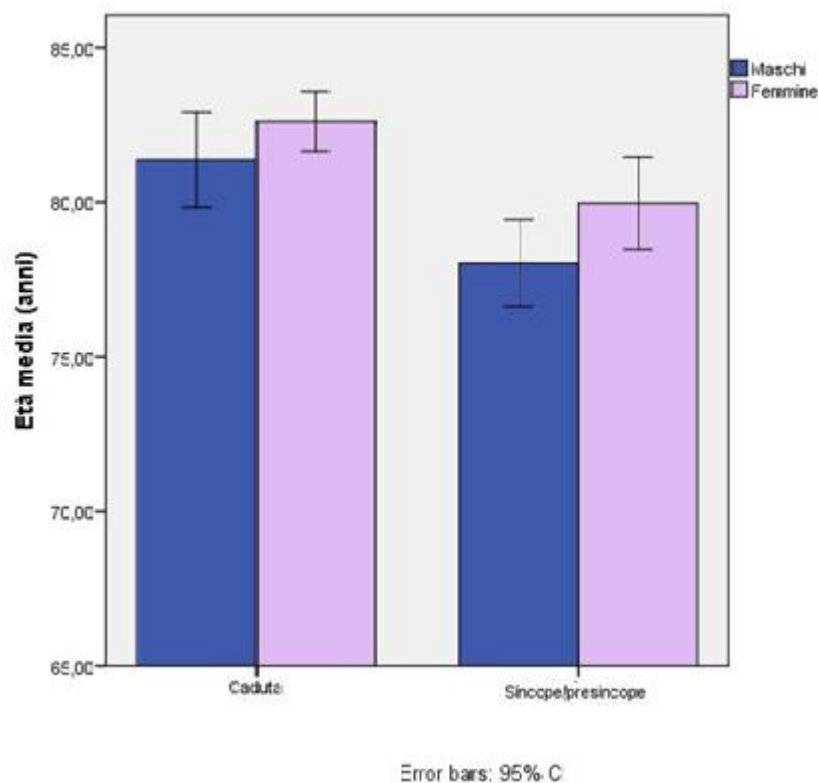
di età media stratificati per sesso nei tre gruppi di studio (caduta, sincope/presincope e sincope). I valori medi di età per gli uomini sono stati 81.37 ± 7.38 , 78.03 ± 7.10 e 78.52 ± 6.79 anni rispettivamente nei tre gruppi caduta, sincope/presincope e sincope. Le differenze degli ultimi due gruppi (sincope/presincope e sincope) in confronto al gruppo cadute sono state statisticamente significative ($p < 0.01$ e $p = 0.01$) (Tabella 11 e Figura 8).

Tabella 11 Età media e DS nelle popolazioni in studio.

	Età media (Intera coorte: 191 uomini e 364 donne)	Caduta (91 uomini e 257 donne)	Sincope/presincope (100 uomini e 107 donne)	<i>p</i>	Sincope (63 uomini e 68 donne)	<i>p</i>
Uomini (191 totali)	79,63 (7.41)	81,37 (7.38)	78,03 (7.10)	0.002	78,52 (6.79)	0.016
Donne (364 totali)	81,8 (7.94)	82,61 (7.89)	79,96 (7.78)	0.004	80,89 (7.44)	0.108

Il confronto tra i gruppi di studio è stato effettuato tra il gruppo caduta e il gruppo sincope/presincope o tra il gruppo caduta e i soggetti che hanno manifestato una sincope.

Figura 8



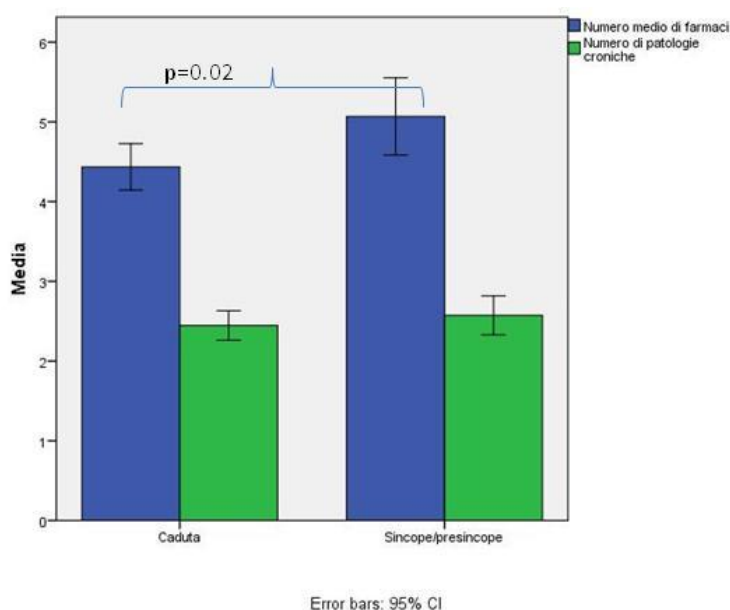
Età media nelle due popolazioni in studio stratificate per sesso (caduta-sincope/presincope)

I valori medi di età per le donne sono stati 82.61 ± 7.78 , 79.96 ± 7.78 e 80.89 ± 7.74 anni rispettivamente nei tre gruppi caduta, sincope/presincope e sincope. La differenza tra il gruppo sincope/presincope e il gruppo cadute è stata statisticamente significativa ($p < 0.01$) (Tabella 11 e Figura 8). Non significativa è risultato il confronto tra cadute e sola sincope nelle donne ($p = 0.10$) (Tabella 11).

4.2 Comorbidità e numero di farmaci associate a caduta accidentale o sincope/presincope

Il numero medio di patologie è risultato di $2.45 (\pm 1.75)$, $2.57 (\pm 1.78)$ e $2.61 (\pm 1.97)$ rispettivamente nei gruppi caduta, sincope/presincope e sincope. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata evidenziata (Tabella 10) (Figura 9).

Figura 9



Numero medio patologie croniche e di farmaci assunti quotidianamente nel gruppo cadute e sincope/presincope

Il numero medio di farmaci assunti nei soggetti classificati nel gruppo cadute è stato significativamente minore nel gruppo cadute rispetto al gruppo presincope/sincope ($p=0.02$) e mentre non lo è stato per il confronto cadute contro sincope ($p=0.19$) con valori medi di farmaci di 4.44 (± 2.76), 5.07 (± 3.53) e 5.18 (3.81) al giorno nei gruppi caduta, sincope/presincope e sincope, rispettivamente (Tabella 10). Nella Tabella 12 sono stati riportati i valori medi di numero di patologie croniche e di farmaci assunti giornalmente nelle tre classi di studio (caduta, sincope/presincope e sincope).

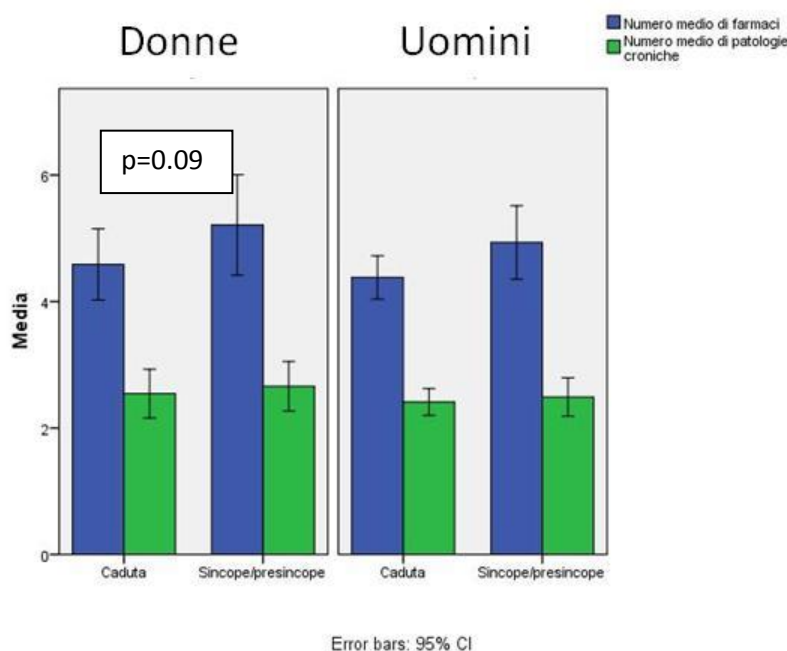
Tabella 12. Numero medio di farmaci assunti al giorno e numero di patologie croniche e DS nelle popolazioni in studio

	Caduta (91 uomini e 257 donne)	Sincope/presincope (100 uomini e 107 donne)	p	Sincope (63uomini e 68 donne)	p
Numero medio di patologie croniche					
Uomini (191 totali)	2.54 (1.88)	2.66 (1.97)	0.67	2.76 (2.20)	0.50
Donne (364 totali)	2.41 (1.71)	2.49 (1.57)	0.68	2.46 (1.71)	0.82
Numero di Farmaci medio					
Uomini (191 totali)	4.58 (2.27)	5.21 (4.00)	0.21	5.23 (4.39)	0.25
Donne (364 totali)	4.38 (2.77)	4.93 (3.02)	0.09	5.13 (3.19)	0.06

Stratificando per sesso non è stata ottenuta una differenza rispetto alle tre coorti analizzate per quanto attiene al numero di patologie croniche ($p>>0.05$). Il numero di farmaci medi assunti quotidianamente nei tre gruppi stratificati per sesso mostra che c'è una differenza con un *trend* statistico ($p=0.09$ e $p=0.06$) rispettivamente nel confronto tra gruppo cadute e

sincope/presincope e sincope nelle donne. Nella figura 10 sono riportati graficamente il numero medio di farmaci nei gruppi cadute e sincope/presincope divisi per sesso.

Figura 10



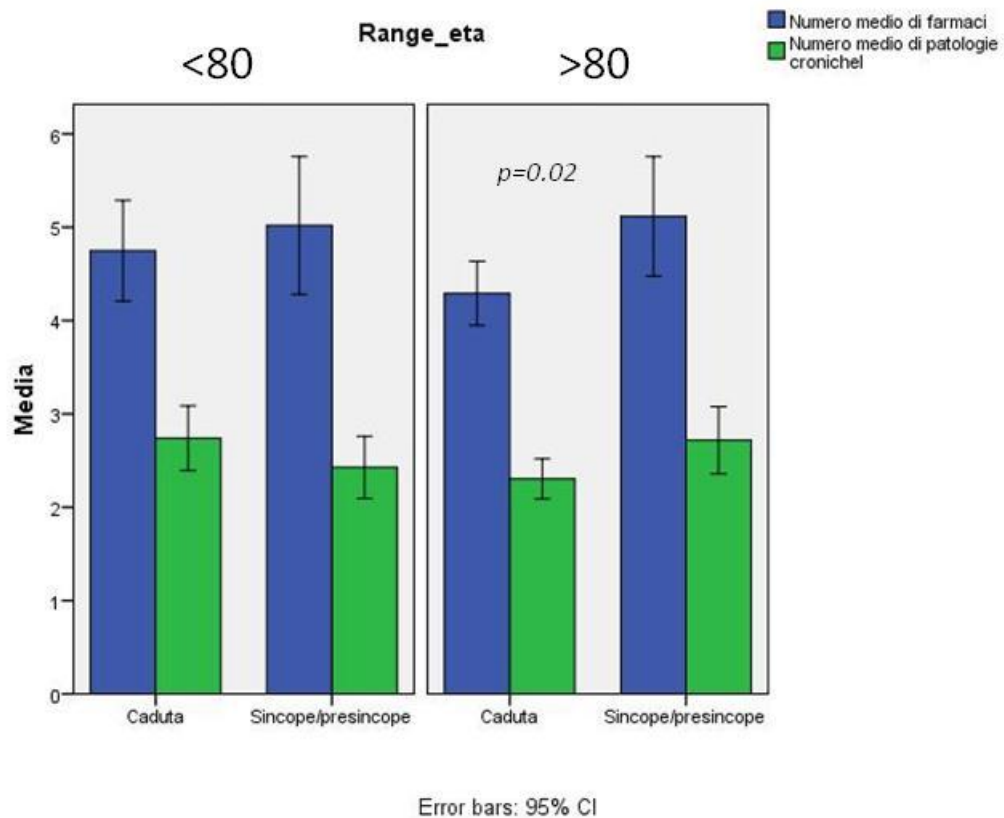
Media del numero di farmaci e di patologie croniche nei soggetti con caduta e nel gruppo sincope/presincope stratificata per sesso.

Nessuna differenza significativa è stata trovata per il numero di patologie croniche nelle tre classi di studio (caduta, sincope/presincope e sincope) quando stratificate per *range* di età (<80 anni) ($p > 0.05$) (Figura 11).

Nei gruppi di soggetti che hanno manifestato una caduta, sincope/presincope sincope sotto gli 80 anni il numero medio di farmaci è stato di 4.77 (± 2.97), 5.01 (± 3.77) e 5.01 (± 4.17) rispettivamente senza alcuna differenza significativa tra gruppi ($p > 0.05$). Quando stratificati per *range* età (> 80 anni) il numero medio di farmaci è risultato significativamente più alto nei soggetti ultraottantenni con sincope/presincope e sincope ($p = 0.02$ e $p < 0.01$, rispettivamente) rispetto a quelli con caduta con valori medi di 4.29

(± 2.62), 5.11 (± 3.27) e 5.33 (± 3.47), rispettivamente per il gruppo caduta, sincope/presincope e sincope (Figura 11).

Figura 11



Media del numero di farmaci e di patologie croniche nei soggetti con caduta e gruppo sincope/presincope per età (><80 anni).

Tabella 13. Regressione logistica univariata (sincope/pre-sincope vs caduta, sincope vs caduta).

	Presincope/sincope				Sincope			
	B	Sig.	O.R.	I.C. 95%	B	Sig.	O.R.	I.C. 95%
Malattie cardiovascolari	0,428	0,00	1,53	1,15-2,04	0,36	0,03	1,43	1,03-2,00
Scompenso Cardiaco	0,05	0,91	1,05	0,47-2,36	0,32	0,48	1,38	0,57-0,31
Cardiopatía Ischemica	0,72	0,09	2,05	0,90-4,67	0,40	0,44	1,50	0,54-4,15
Aritmie	0,73	0,03	2,08	1,06-4,08	0,70	0,08	2,01	0,93-4,35
Cardiopatía Strutturale	0,66	0,02	1,94	1,09-3,45	0,38	0,30	1,45	0,72-2,95
Fibrillazione Atriale	0,19	0,51	1,21	0,69-2,11	0,27	0,40	1,31	0,70-2,48
Ipertensione Arteriosa	-0,00	0,98	1,00	0,69-1,43	-0,27	0,22	0,77	0,50-1,17
Malattie Muscolo-Scheletriche	-1,00	0,00	0,37	0,22-0,63	-1,00	0,00	0,37	0,19-0,70
Diabete	-0,08	0,75	0,93	0,58-1,47	0,06	0,82	1,06	0,63-1,79
Anemia	0,65	0,16	1,92	0,77-4,80	-0,12	0,86	0,89	0,24-3,32
Malattie Neurologiche	0,13	0,59	1,14	0,71-1,81	0,12	0,66	1,13	0,66-1,95
Demenza	-0,57	0,15	0,56	0,26-1,23	-0,71	0,16	0,49	0,19-1,31
Depressione	0,10	0,74	1,10	0,62-1,94	0,39	0,21	1,48	0,80-2,72

Nelle malattie cardiovascolari sono state comprese scompenso cardiaco, cardiopatía ischemica, aritmie, cardiopatía strutturale e fibrillazione atriale

L'analisi di regressione univariata tra i gruppi caduta vs presincope/sincope e caduta vs sincope è stata riportata nella Tabella 13. Le covariate analizzate sono state: depressione, malattie cardiovascolari, scompenso cardiaco, cardiopatía ischemica, aritmie, cardiopatía strutturale, fibrillazione atriale, ipertensione arteriosa, malattie muscolo scheletriche, diabete mellito, anemia, malattie neurologiche e demenza. Sono risultate significativamente associate a caduta le malattie muscolo-scheletriche per le quali è stato rilevato un O.R. di 0.37 (I.C. 95% 0.22-0.63), rispettivamente nel confronto tra caduta vs presincope/sincope e un O.R. di 0.37 (I.C. 95% 0,19-0,70) nel confronto caduta vs sincope. Sono risultate significativamente associate a presincope/sincope e sincope le malattie cardiovascolari in generale con un O.R. di 1.53 (I.C. 95% 1.15-2.04) e un O.R. di 1.43 (I.C. 95% 1.03-2.00) rispettivamente. Anche la cardiopatía strutturale è risultata correlata significativamente con il

gruppo sincope/presincope con un O.R. 1.94 (I.C. 95% 1.09-3.45) ma non quando confrontata con il gruppo di pazienti che ha avuto una sincope documentata (Vedere Tabella 13). La cardiopatia ischemica presenta un *trend* di associazione con la presincope/sincope con un O.R. di 2.05 (I.C. 95% 0.90-4.67) ma perde poi di significatività nel confronto caduta vs sincope. Le aritmie invece hanno presentato un O.R. di 2.08 (I.C. 95% 1.06-4.08) nel confronto tra caduta vs presincope/sincope e un O.R. di 2.01 (I.C. 95% 0,93-4,35) nel confronto caduta vs sincope. Non sono risultate associate né a sincope/presincope o sincope né a caduta le seguenti covariate: depressione, diabete mellito, anemia, malattie neurologiche, demenza.

4.3 Parametri biochimici nella popolazione in studio

I parametri biochimici dei tre gruppi di studio (caduta, sincope/presincope e sincope) sono stati riportati in Tabella 10. I livelli medi di creatinina nella popolazione nel gruppo cadute è stata di 1.62 mg/dl \pm (5.92) mentre nelle sincopi/presincopi di 1.60 mg/dl \pm (6.52) con un $p=0.08$. Nei pazienti con la sincope invece la media di creatinina è 1.11 mg/dl \pm (0.48) con un $p=0.98$ nel confronto con il gruppo cadute.

I livelli di sodio nella popolazione in studio con cadute in media rilevati sono stati 137.55 mEq/L \pm (4.77) mentre nelle sincopi/presincopi 136.91 mEq/L \pm (4.40) con un $p=0.49$. Nei pazienti con la sincope invece la media di sodiemia è stata 136.84 mEq/L \pm (4.23) con un $p=0.21$ nel confronto con il gruppo cadute. I livelli di potassio nei pazienti con cadute in media rilevati sono stati 4.12 mEq/L \pm (0.47) mentre nelle sincopi/presincopi 4.13 mEq/L \pm (0.67) con un $p=0.69$. Nei pazienti senza presincope invece la media di potassio è stata di 4.19 mEq/L \pm (0.55) con un $p=0.88$ nel confronto con il gruppo cadute. I livelli di calcio in chi ha subito cadute sono risultati in media è 9.05 mg/dl \pm (0.54) mentre nelle sincopi/presincopi 9.22 mg/dl \pm (0.43) ($p=0.10$). Nei pazienti con la sincope la media di

calcemia è stata $9.25 \text{ mg/dl} \pm (0.52)$ con un p non significativa. La glicemia nella popolazione in studio con cadute è risultata in media $133.75 \text{ mg/dl} \pm (60.62)$ mentre nelle sincopi/presincopi $125.22 \text{ mg/dl} \pm (56.62)$ con un $p=0.56$. Nei pazienti senza presincope la media di glicemia è stata $129.25 \text{ mg/dl} \pm (48.61)$ con un $p=0.14$ nel confronto con il gruppo cadute. L'emoglobina nei pazienti con cadute in media è risultata $12.62 \text{ g/dl} \pm (2.04)$ mentre nelle sincopi/presincopi $12.73 \text{ g/dl} \pm (3.36)$ con un $p=0.63$. Nei pazienti senza presincope invece la media l'emoglobina in media è stata $12.69 \text{ g/dl} \pm (3.98)$ con un $p=0.71$.

Sono stati poi valutati valori della coagulazione quali PT, INR e aPTT per cercare significatività in questo campo, senza ottenere alcuna differenza significativa di tali parametri nei gruppi di studio (Tabella 10).

4.4 Prevalenze dei farmaci nelle cadute accidentali, sincope/presincope o sincope

Le prevalenze delle singole classi farmacologiche sono state analizzate con l'analisi del Chi2 confrontando il gruppo caduta rispetto al gruppo presincope/sincope e sincope. I dati sono stati riportati in Tabella 14.

Un maggior prevalenza statisticamente significativa è stata documentata per le seguenti classi di farmaci nel gruppo sincope/presincope rispetto a quello caduta: beta-bloccanti, antiaritmici e antiaggreganti, con p uguale a 0.01, 0.02 e 0.02 rispettivamente. Un *trend* statistico è stato osservato nel solito confronto per gli ACE inibitori ($p=0.08$). Sono risultati maggiormente rappresentati nelle cadute i farmaci attivi sul SNC presi come un'intera classe ($p=0.02$) e le benzodiazepine ($p=0.03$). Tali prevalenze non sono risultate significative nel confronto tra cadute e sincope rimane soltanto un *trend* statistico per i farmaci attivi sul SNC ($p=0.09$). Al contrario, in tale confronto, le classi significativamente associate a sincope sono state beta-bloccanti, antiaritmici e antiaggreganti con p uguali a 0.01, 0.01 e 0.04 rispettivamente.

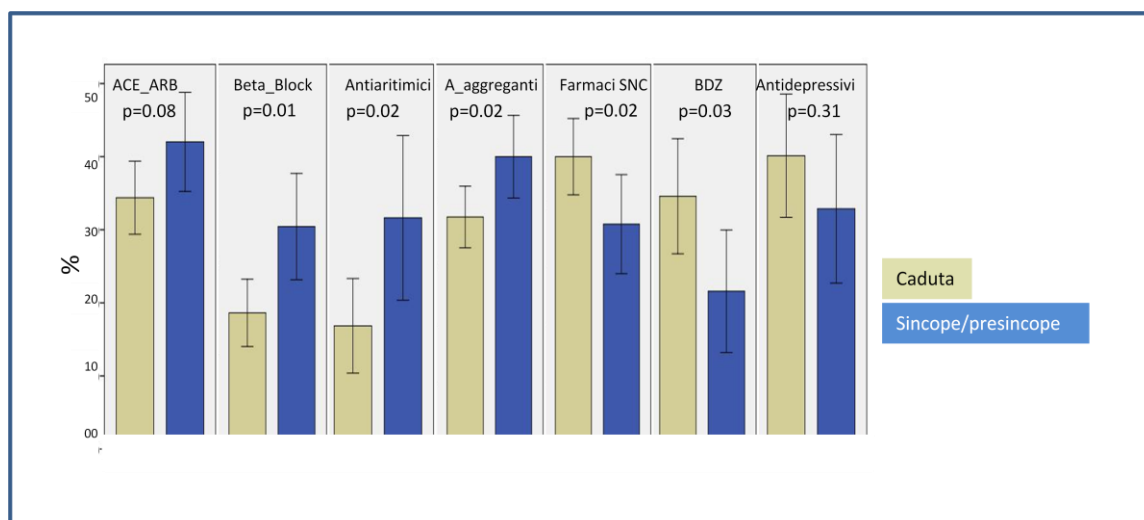
Tabella 14. Prevalenze delle varie classi di farmaci nei tre gruppi di studio (caduta, sincope/presincope e sincope) (test del Chi2).

	Cadute (349)	Sincope/presincope (207)	<i>p</i>	Sincope	<i>p</i>
ACE_ARB	34,38%	42,03%	0,08	35,88%	0,83
Calcio ant. D.H.P.	13,75%	14,98%	0,70	11,45%	0,54
Calcio ant. Non D.H.P	5,44%	4,83%	0,84	4,58%	0,82
Beta bloccanti	14,61%	24,15%	0,01	24,43%	0,01
Alfa-litici	8,60%	12,08%	0,18	12,98%	0,16
Diuretici	27,51%	32,37%	0,24	29,01%	0,77
Nitrati	7,74%	11,11%	0,22	9,92%	0,46
Antiarritmici	6,59%	12,56%	0,02	16,79%	0,01
Digitale	5,73%	4,83%	0,70	6,11%	0,830
Antiaggreganti	37,82%	47,83%	0,02	48,09%	0,04
Ippoglicemizzanti	14,66%	14,80%	0,85	14,62%	0,99
Antibiotici	8,60%	8,21%	1,00	8,40%	1,00
Statine	18,34%	21,74%	0,37	15,27%	0,50
FANS	6,59%	5,80%	0,85	5,34%	0,83
Cortisonici	7,74%	6,28%	0,61	7,63%	1,00
Antistaminici	2,29%	0,48%	0,16	0,76%	0,45
Difosfonati	3,44%	1,45%	0,18	0,76%	0,20
Farmaci attivi sul SNC	47,99%	36,89%	0,02	40,00%	0,09
<i>Oppioidi</i>	7,45%	6,76%	0,86	6,87%	1,00
<i>Anticolinergici</i>	1,43%	2,90%	0,34	3,05%	0,26
<i>Beta-agonisti</i>	3,15%	5,80%	0,18	6,11%	0,18
<i>Antidepressivi</i>	20,06%	16,43%	0,31	16,79%	0,51
<i>Benzodiazepine</i>	17,19%	10,63%	0,03	12,21%	0,20
<i>Antipsicotici</i>	5,16%	5,31%	1,0	3,05%	0,46
<i>Antiepilettici</i>	7,16%	5,31%	0,47	5,34%	0,54
<i>Ipnoiducenti</i>	1,43%	1,93%	0,73	2,29%	0,45
<i>AChEI</i>	1,43%	0,00%	0,16	0,00%	0,33

(ACE-ARB: ACE-inibitori o inibitori del recettore dell'angiotensina II; D.H.P.: diidropirimidinici; FANS: farmaci anti-infiammatori non steroidei; AChEI anticolinesterasi)

L'incidenza in percentuale dei farmaci più significativi e rappresentati, nella caduta e nella sincope/presincope, dello studio è anche stata riportata graficamente nella Figura 12.

Figura 12.



Prevalenza percentuale di alcune principali classi farmacologiche nella caduta e nella sincope/presincope (ACE-ARB: ACE-inibitori o inibitori del recettore dell'angiotensina II; Aaggreganti: antiaggreganti; BDZ: benzodiazepine)

4.5 Effetto dell'età sui fattori associati a caduta, sincope/presincope o sincope

L'*odds ratio* dei singoli fattori risultati significativi nelle precedenti analisi è stato analizzato in funzione dell'età con <80anni o >80 anni con il metodo della regressione logistica univariata. I dati sono stati riportati in Tabella 15.

Tabella 15 Regressione logistica univariata delle covariate risultate significative nelle analisi *whole cohort* stratificate per *range* d'età.

	<80anni					>80anni				
	B	Sig.	O.R.	I.C. 95%		B	Sig.	O.R.	I.C. 95%	
				Minimo	Massimo				Minimo	Massimo
Sesso	-1,20	0,00	0,30	0,17	0,53	-0,75	0,00	0,47	0,29	0,77
Numero farmaci	0,02	0,55	1,02	0,95	1,11	0,10	0,02	1,10	1,02	1,20
Malattie cardiovascolari	0,32	0,31	1,37	0,75	2,51	0,66	0,01	1,94	1,19	3,18
Aritmie	0,93	0,10	2,54	0,84	7,71	0,64	0,15	1,89	0,79	4,56
Cardiopatia Strutturale	0,04	0,94	1,04	0,36	2,99	1,08	0,00	2,96	1,47	5,96
Cardiopatia Ischemica	21,41	1,00	NR	0,00	NR	0,73	0,11	2,08	0,85	5,08
Malattie Muscolo-Scheletriche	-1,27	0,00	0,28	0,13	0,60	-0,86	0,03	0,42	0,20	0,90
Ace inibitori	0,08	0,77	1,08	0,63	1,85	0,48	0,05	1,61	1,00	2,59
Beta bloccanti	0,97	0,00	2,63	1,36	5,11	0,24	0,45	1,27	0,68	2,35
Anti Aritmici	0,28	0,54	1,33	0,54	3,26	1,02	0,01	2,77	1,27	6,07
Anti aggreganti	0,38	0,18	1,46	0,85	2,50	0,52	0,03	1,68	1,05	2,68
Farmaci SNC	-0,10	0,61	0,90	0,61	1,34	-0,71	0,00	0,49	0,30	0,80
Benzodiazepine	0,19	0,64	1,20	0,56	2,60	-1,23	0,00	0,29	0,13	0,67
Antidepressivi	-0,24	0,49	0,78	0,39	1,58	-0,22	0,47	0,80	0,44	1,46

(BDZ: benzodiazepine; SNC: sistema nervoso centrale)

Da questo studio abbiamo visto che il sesso (femminile), le patologie muscolo-scheletriche e i beta-bloccanti hanno un associazione significativa nei pazienti sotto gli 80 anni rispettivamente con un O.R. di 0.30 (I.C. 95% 0.17-0.53), 0.28 (I.C. 95% 0.13-0.60), 2.36 (I.C. 95% 1.36-5.11). Sopra gli 80 anni sono invece risultati significativi il sesso, il numero di farmaci, le malattie cardiovascolari, le cardiopatie strutturali, le patologie muscolo scheletriche, gli ACE inibitori-sartanici, gli antiaritmici, gli antiaggreganti, i farmaci attivi sul SNC e le benzodiazepine.

L'O.R. è stato rispettivamente di 0.47 (I.C. 95% 0.29-0.77), 1.10 (I.C.95% 1.02-1.20), 1.94 (I.C. 95% 1.19-3.18) 2.96 (I.C.95% 1.47-5.96) 0.42 (I.C.95% 0.20-0.90) 1.61 (I.C.95% 1.00-2.59) 2.77 (I.C.95% 1.27-6.07) 1.68 (I.C.95% 1.05-2.68) 0.49 (I.C.95% 0.30-0.80) 0.29 (I.C.95% 0.13-0.67)

4.6 Regressione logistica multivariata

Sono stati inseriti nell'analisi i fattori risultati significativi o con $p < 0.1$ (età, sesso, numero di farmaci, malattie cardiovascolari, aritmie, cardiopatie strutturali, cardiopatie ischemiche, malattie muscolo scheletriche, ace inibitori, beta bloccanti, antiaritmici, antiaggreganti, farmaci attivi sul SNC, benzodiazepine) nelle precedenti analisi uni variate. I dati della regressione sono riportati in Tabella 16.

Tabella 16. Regressione logistica multivariata

		B	Sig.	O.R.	I.C. 95%	
					Minimo	Massimo
Step 1 ^a	Età	-0,06	0,00	0,94	0,92	0,97
	Sesso (femminile)	-0,72	0,00	0,49	0,32	0,74
	Numero di farmaci	0,05	0,22	1,05	0,97	1,14
	Malattie cardiovascolari	-0,28	0,38	0,75	0,40	1,41
	Aritmie	0,69	0,12	1,98	0,83	4,75
	Cardiopatía Strutturale	0,52	0,20	1,68	0,75	3,74
	Cardiopatía_Ischemica	1,03	0,05	2,80	1,01	7,75
	Malattie Muscolo-Schel.	-0,84	0,01	0,43	0,24	0,78
	ACE_ARB	0,09	0,70	1,09	0,70	1,69
	Beta-bloccanti	0,48	0,06	1,61	0,97	2,66
	Antiaritmici	0,59	0,10	1,80	0,89	3,62
	Antiaggreganti	0,24	0,26	1,27	0,84	1,93
	Farmaci attivi sul SNC	-0,27	0,21	0,77	0,51	1,16
	BDZ	-0,27	0,44	0,77	0,39	1,51
Step 10 ^a	Età	-0,05	0,00	0,95	0,93	0,97
	Sesso (femminile)	-0,75	0,00	0,47	0,32	0,71
	Numero di farmaci	0,11	0,00	1,11	1,04	1,19
	Malattie Muscolo-Schel.	-0,87	0,00	0,42	0,23	0,74
	Farmaci attivi sul SNC	-0,47	0,01	0,63	0,43	0,91

(ACE-ARB: ACE-inibitori o inibitori del recettore dell'angiotensina II; SNC: sistema nervoso centrale; BDZ: benzodiazepine)

L'outcome del test ha fornito 10 steps. I fattori finali sono stati: età, sesso, numero di farmaci, malattie muscolo scheletriche e farmaci attivi sul SNC con O.R. rispettivamente di 0.95 (I.C. 95% 0.93-0.97), 0.47 (I.C. 95% 0.32-0.71), 1.11 (I.C. 95% 1.04-1.19), 0.42 (I.C. 95% 0.23-0.74), 0.63 (I.C. 95% 0.43-0.91).

5.0 DISCUSSIONE

Il presente studio naturalistico e prospettico è stato condotto su una popolazione di soggetti anziani rappresentativa di pazienti con sincope o caduta riferibile a processi sincopali (ipoafflusso centrale) e caduta di tipo accidentale da verosimile deficit motorio e/o di

equilibrio e/o di risposte riflesse antigravitarie etc. determinate in base all'anamnesi direttamente all'accesso al DEA.

Questo studio conferma che la caduta e la sincope sono una delle più frequenti cause di accesso al Pronto Soccorso nella popolazione anziana. Questo dato è in linea con i grandi studi internazionali, pubblicati recentemente, sulle maggiori cause di accesso al DEA nei soggetti anziani (143-144). E' stato infatti riportato che le cadute accidentali e la sincope rendono conto di circa il 6-7% di tutte le cause di accesso al DEA nella popolazione (144).

La presente coorte sia per le cadute accidentali che per le cadute legate ad un processo sincopale (con o senza perdita di coscienza) è stata arruolata al DEA di Pisa, pertanto è rappresentativa dei soggetti che hanno manifestato un trauma significativo secondario alla perdita posturale tale da richiedere un accertamento in pronto soccorso. La numerosità del campione analizzato è stata sufficientemente grande da consentire un buon grado di potenza statistica sia per l'analisi univariata che multivariata e la popolazione in studio è risultata in termini demografici confrontabile con le coorti analizzate in precedenti studi. La novità di questa ricerca, rispetto a quelle condotte in passato e già pubblicate, è quella di confrontare direttamente due classi di pazienti che possono manifestare un differente processo patogenetico alla base della perdita posturale. In alcuni casi la diagnosi differenziale tra una caduta accidentale e una perdita posturale da processo sincopale può risultare difficoltosa come ad esempio nel caso di caduta in assenza di testimonianza o in presenza di deficit di memoria sia acuto che cronico. I maggiori studi condotti sulle cause o fattori di rischio per caduta o sincope hanno confrontato i casi rispetto a gruppi di controllo (ad esempio soggetti con caduta o soggetti con sincope rispetto ai controlli "normali"). Inoltre, alcuni studi non hanno differenziato, tra i soggetti con caduta, i pazienti con sintomatologia presincopale (vertigine ortostatica, cardiopalmo etc.) generando un potenziale *bias* per ciò che riguarda i fattori di rischio per caduta accidentale non correlata ad un ipoafflusso centrale. Infatti

spesso l'ipoafflusso centrale non sempre esita in una vera e propria perdita di conoscenza ma più spesso porta solo alla percezione di sintomi e alla perdita posturale (145). In questo caso la fisiopatologia della caduta è da ricondursi alle stesse cause di sincope (146). Nel presente studio non è stato inserito un gruppo di controllo perché la finalità era quella di confrontare direttamente i soggetti con caduta traumatica accidentale con i soggetti con caduta da verosimile ipoafflusso centrale e non quella di mettere in evidenza possibili fattori di rischio per l'una o per l'altra patologia rispetto alla popolazione generale come già fatto in precedenti studi naturalistici. In questo modo è stato possibile individuare i fattori significativamente più associati all'una o all'altra patologia. Ulteriori punti di forza dello studio sono stati i parametri analizzati nell'analisi statistica, che sono stati raccolti direttamente da un medico in modo prospettico al *triage* del Pronto Soccorso di Pisa e che, oltre alla registrazione dei dati anagrafici, particolare attenzione è stata data all'anamnesi patologica remota (comorbidità) e a quella farmacologica (farmaci assunti e possibile interazioni). Al fine di ridurre i possibili *bias* (vedere sopra) e di rendere i risultati maggiormente accurati, nel gruppo con caduta accidentale non sono stati inseriti i pazienti con sintomatologia presincopale o amnesia. Al contrario, questi pazienti sono stati inseriti nel gruppo sincope/presincope inoltre sono stati esclusi i casi di pazienti con perdita di coscienza riconducibile a ipoperfusione locale (ictus), emorragie del SNC, disturbi acido-base o elettrolitici o metabolici. In questo modo abbiamo accuratamente selezionato la popolazione limitando ulteriormente la presenza di possibili fattori confondenti. Inoltre, anche se l'indagine statistica è risultata sotto potenziata per ridotto numero di casi, abbiamo effettuato anche un confronto tra la caduta accidentale e la sincope franca eliminando i soggetti che non hanno manifestato una chiara perdita di coscienza o che presentavano amnesia dell'accaduto.

Dall'analisi dei dati è emerso che l'età avanzata >80 anni, il sesso femminile, le patologie muscolo-scheletriche, i farmaci attivi sul SNC e le benzodiazepine sono significativamente

associate alle cadute, mentre la polifarmacoterapia, le patologie cardiovascolari, la cardiopatia strutturale, le aritmie, i beta-bloccanti, gli antiaggreganti, gli antiaritmici e gli ACE-inibitori sono correlati alla sincope o per l'effetto di questi sul processo fisiopatologico riconducibile alla sincope oppure per associazione ad altri fattori interferenti. Questi dati potrebbero suggerire che il soggetto con caduta accidentale potrebbe risentire di più di un fenotipo "fragile" (età sarcopenia e osteoporosi) oltre che dei farmaci attivi sul SNC, mentre la sincope potrebbe essere associata maggiormente a specifiche comorbidità (cardiopatie strutturali, aritmie etc.) e assunzione di farmaci sia in termini quantitativi che qualitativi.

Precedenti studi hanno evidenziato i fattori di rischio associati alle cadute e alla sincope confrontati singolarmente con popolazioni di controllo (147). La caduta come abbiamo visto anche in questo studio è associata all'età, al sesso femminile e alla presenza di malattie muscolo-scheletriche. L'età avanzata sembra essere legata al maggior rischio di cadere in entrambi i sessi. Per una corretta interpretazione dei risultati l'età, il sesso e le malattie muscolo-scheletriche devono essere considerate non come variabili indipendenti ma probabilmente sono espressione di comuni processi fisiopatologici che riguardano l'invecchiamento e la riduzione della *performance* fisica associate a processi di invecchiamento endocrino. Ad esempio l'età ha un effetto sia sulla capacità funzionale di un soggetto con conseguente aumento del rischio di cadere, ma è anche associata alla presenza di malattie muscolo-scheletriche come ad esempio l'osteoporosi e sarcopenia anch'esse associate al rischio di caduta. Inoltre queste ultime due condizioni cliniche sono espressione del sesso (femminile) e sono verosimilmente legate ai processi ormonali para-fisiologici dell'invecchiamento delle donne (148-149). Per tali ragioni questi fattori (età, sesso e la presenza di malattie muscolo-scheletriche) potrebbero avere un effetto additivo sul rischio di caduta sia diretto che indiretto dovuto all'interazione degli uni sugli altri. Alcuni studi sulla popolazione anziana (150-151) documentano che la maggior incidenza di cadute nelle donne anziane, riscontrata anche in questo studio, potrebbe essere dovuta oltre che alla maggiore

presenza di comorbidità specifiche come quelle muscolo-scheletriche anche dalle comorbidità legate all'età che, per la maggior aspettativa di vita (152-153), potrebbero essere più rappresentate nel sesso femminile (154-155-156).

Un risultato inatteso è emerso per ciò che riguarda il numero medio di farmaci assunti quotidianamente. Infatti, tale parametro è stato associato significativamente al rischio di caduta in vari studi ma poche evidenze scientifiche esistono per la sincope (157- 158). Dai dati di questo studio emerge che il numero di farmaci sembra essere un predittore più forte per la sincope/presincope rispetto alla caduta. Tale dato è risultato significativamente più elevato nel confronto dell'intera coorte sincope/presincope contro il gruppo caduta e, probabilmente, per motivi di potenza statistica (ridotta numerosità) non è stata confermata nel confronto tra sincope franca e caduta. E' interessante notare comunque che nelle sotto-analisi un *trend* esiste nel sesso femminile nel confronto sia del gruppo più ampio sincope/presincope contro la caduta che nel confronto tra il gruppo sincope franca e caduta mentre tale risultato non è significativo negli uomini. Inoltre, significativo è il dato nei soggetti sopra gli 80 anni in entrambi i confronti (sia nella intera coorte sincope/presincope che nella sola sincope contro il gruppo cadute). Tali risultati suggeriscono che la polifarmacoterapia potrebbe giocare un ruolo maggiore nella patogenesi della sincope rispetto alla caduta e che gli ultra-ottantenni sono più suscettibili di tale effetto. Inoltre, il dato sul numero medio di farmaci nel sesso femminile che presenta una tendenza statistica potrebbe essere spiegato, oltre che da una scarsa potenza del campione maschile, dal fatto che le donne possano essere più sensibili alla polifarmacologia. Infatti, questi risultati vanno considerati alla luce del fatto che aumentando il numero di farmaci aumenta il numero di potenziali interazioni farmacologiche e che gli anziani sono più suscettibili sia per motivi farmacocinetici che farmacodinamici alle interazioni. Inoltre, dobbiamo considerare che la polifarmacoterapia nell'anziano spesso è composta da più farmaci antiipertensivi o cardioprotettivi (antiaritmici o inotropi negativi) e che le donne presentano una minore

capacità metabolica rispetto all'uomo a parità di dosaggio (159-160) per alcuni farmaci specifici. Per tali ragioni, l'effetto della polifarmacoterapia sul rischio di sincope potrebbe essere maggiore che sul rischio di caduta soprattutto nelle donne (161).

Numerosi studi hanno documentato che il numero di patologie croniche totali può essere considerato un fattore di rischio sia per la caduta che per sincope (162-163). In questo caso, non abbiamo riscontrato alcuna associazione tra il numero di patologie croniche e caduta o sincope/presincope probabilmente perché tale parametro potrebbe essere un fattore comune ad entrambe e/o avere un effetto simile senza determinare una differenza riscontrabile in termini statistici. Nell'analisi delle comorbidità in termini qualitativi è emerso invece che oltre al dato già discusso sull'associazione tra patologie muscolo-scheletriche (osteoporosi e sarcopenia) e cadute, le patologie cardiovascolari (scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica, cardiopatia strutturale, le aritmie e la fibrillazione atriale) analizzate globalmente sono legate alla fisiopatologia della sincope. Nelle sub-analisi è stato inoltre osservato che le aritmie e la cardiopatia strutturale sono significativamente associate al gruppo sincope/presincope e che la cardiopatia ischemica presenta un *trend* di associazione. Tale dato non è stato confermato nella sottoanalisi di confronto tra caduta e sincope franca. Solo un *trend* statistico è stato rilevato per l'associazione tra sincope e aritmie. In questo caso stratificando per età (>80 anni) si osserva che le patologie cardiovascolari globalmente e la cardiopatia strutturale nel dettaglio sono risultate significativamente associate a sincope nei soggetti con più di 80 anni. Le patologie cardiovascolari sono notoriamente associate alla sincope e, come riportato in vari lavori scientifici (164), le patologie cardiache incidono maggiormente nell'anziano riducendo le sue possibilità di compenso ed esponendolo più facilmente alla ipoperfusione cerebrale. In particolare, la cardiopatia strutturale (valvulopatie, ischemia miocardica, etc.), proprio per l'incapacità del cuore di far fronte al fabbisogno circolatorio, con l'aumentare dell'età, si associa sempre più ad eventi di ipoperfusione centrale (165-166). La ridotta capacità di pompa nei soggetti anziani con

cardiopatía strutturale si associa anche ad una alterazione del meccanismo di regolazione omeostatica delle resistenze periferiche che facilita la caduta della pressione arteriosa.

Interessante notare che i soggetti con scompenso cardiaco senza una cardiopatía strutturale non hanno presentato un rischio maggiore di sincope rispetto alla caduta. Tale dato deve essere considerato o come un errore di tipo *beta* per scarsa potenza del campione oppure deve essere interpretato come un fattore che espone sia a caduta che a processi sincopali. In questo senso, il paziente scompensato oltre ad avere un rischio alto di ipoperfusione centrale ha anche un aumentato rischio di cadere accidentalmente per scarsa *performance* fisica.

Nel nostro caso, la cardiopatía ischemica è stata associata con un *trend* statistico ai pazienti con sincope/presincope anche se perdeva di significatività nel confronto con la sola sincope e se valutata per età. Una corretta valutazione del paziente con cardiopatía ischemica è importante per l'elevata mortalità associata descritta in letteratura (167). Nei pazienti con cardiopatía ischemica e sincope, il meccanismo patologico che può portare alla sincope potrebbe essere dovuto alla presenza di una depressione della funzione sistolica (in genere definita come frazione di eiezione <30%) associata ad aterosclerosi delle grosse arterie (168) che in alcuni casi può esitare in un insufficiente perfusione cerebrale. Inoltre, possiamo spiegare questo dato con l'associazione che esiste tra cardiopatía ischemica e aritmie e quella tra aritmie e sincope (169). Perciò la presenza di cardiopatía ischemica potrebbe favorire la sincope per mezzo di un meccanismo indiretto legato al ritmo cardiaco. Inoltre anche i farmaci antiaritmici possono giocare un ruolo in questo senso (vedere sotto). Le aritmie possono ridurre la gittata cardiaca, causando una presincope o una sincope (170) in base a differenti meccanismi e comprendono sia le bradiaritmie che le tachiaritmie oltre ai blocchi di conduzione (171).

Per le classi farmacologiche associate a sincope abbiamo trovato significatività per 4 categorie: i beta-bloccanti, gli antiaritmici, gli ACE-inibitori/sartanici e antiaggreganti.

Anche se in alcuni casi nei soggetti giovani l'utilizzo dei beta-bloccanti può essere d'aiuto

nelle sincope neuro mediate (172), nell'anziano i beta-bloccanti possono aggravare la bradicardia e ridurre la funzione contrattile (inotropismo negativo) già presente, portando così a sviluppo di sincope e/o presincope (173). Tali eventi si manifestano soprattutto all'inizio della terapia quando i meccanismi di compenso non sono ancora attivi. Anche per i farmaci antiaritmici possiamo invocare il solito meccanismo di azione alla base della ipoperfusione centrale (174). Infatti, essi possono causare sia bradicardia sia un aggravamento della funzionalità contrattile oltre ad essere di per se aritmogeni. Gli antiaritmici possono: i) influenzare il cronotropismo e rallentare il ritmo cardiaco; ii) influenzare il dromotropismo (velocità di conduzione dell'impulso lungo il tessuto specifico); iii) diminuire la velocità di conduzione dell'impulso dagli atri ai ventricoli; iv) influenzare il batmotropismo (eccitabilità delle cellule miocardiche), diminuendo la soglia di attivazione delle cellule. (175) .

Curiosamente un'associazione positività con la sincope (presincope) è stata trovata per gli antiaggreganti. Tale risultato è stato confermato anche nella sincope vs caduta accidentale e nell'analisi per età (<80 anni). Non esistono studi che abbiano dimostrato questa associazione e in questo caso possiamo escludere alla base di questa associazione possibili meccanismi favoriti da eventuali emorragie da effetto antiaggregante in base ai criteri di arruolamento (non sono stati inclusi pazienti con emorragia). E' da notare che la prevalenza di questi farmaci in tutte le categorie è risultata la più alta. Tale dato è facilmente interpretabile considerando che il trattamento antiaggregante è indicato nella cardiopatia ischemica, ictus, fibrillazione atriale ed è molto spesso ampiamente prescritto nei grandi anziani con patologie cardiache. E' probabile che il risultato positivo sia dovuto ad una associazione diretta con le suddette patologie o condizioni e di conseguenza indiretta con un episodio di sincope. L'analisi di regressione multivariata dimostra infatti che questo dato perde la significatività se analizzato insieme alle altre covariate risultate significative nell'analisi univariata.

Tra i farmaci antiipertensivi associati alla sincope abbiamo trovato curiosamente un *trend* per gli ACE-inibitori o sartani, mentre non sono risultati significativi i calcio antagonisti, i diuretici, i nitrati e gli alfa-litici. Non è possibile indicare in base ai dati prodotti un meccanismo specifico alla base di questa osservazione ma possiamo avanzare più ipotesi: i) i farmaci antiipertensivi ma non gli ACE-inibitori hanno un effetto sia nel provocare una sincope che una caduta (in assenza di sintomatologia presincale); ii) la numerosità del campione non era sufficiente ad individuare le differenze nel caso degli antiipertensivi analizzati eccetto gli ACE-inibitori che erano sufficientemente rappresentati; iii) alla luce anche dell'analisi stratificata per età che mostra un'associazione significativa degli ACE inibitori e sartani solo negli ultraottantenni, possiamo ipotizzare che, nel mantenere una perfusione costante, i grandi anziani presentino una maggiore sensibilità al sistema mineralcorticoide rispetto alla regolazione delle resistenze periferiche (176). Gli antiipertensivi, proprio per il loro meccanismo d'azione volto all'abbassamento della pressione arteriosa possono provocare uno stato di relativa ipovolemia e, se associati a ridotto tono vasomotorio provocato da lunghi periodi di allettamento a cui spesso è soggetto l'anziano, sono spesso causa di ipotensione ortostatica. L'ipotensione ortostatica causata da terapia antiipertensiva può quindi essere alla base del meccanismo che può portare a sincope il paziente anziano (177).

Dall'analisi della possibile associazione tra le varie categorie di farmaci e il rischio di cadute è emerso che l'assunzione di benzodiazepine e farmaci attivi sul SNC possono essere associati al rischio di cadere. Sebbene in letteratura sia ormai consolidato il dato riguardante il rischio di cadute e assunzione di benzodiazepine, a causa del loro effetto sedativo e miorilassante (178-179), in questo studio tale associazione si è ottenuta soltanto nel gruppo dei soggetti con età superiore a 80 anni. Molto probabilmente, le modificazioni fisiologiche età-correlate come riduzione dell'udito, diminuzione della funzione di mantenimento posturale e dell'equilibrio, predispongono maggiormente questo gruppo di

pazienti al rischio di cadute accidentali come possibile effetto collaterale di tali farmaci. Numerose evidenze in letteratura hanno documentato come i farmaci sedativo-ipnotici, in particolare lo zolpidem, (180-181) può determinare uno stato confusionale notturno e sonnolenza diurna responsabili di un aumentato rischio di caduta (182-183). Sebbene tale associazione sia stata ampiamente documentata in letteratura anche per gli antidepressivi e antipsicotici (184) nella nostra casistica non abbiamo documentato alcuna associazione tra queste categorie di farmaci e un maggior rischio di cadute accidentali. Abbiamo invece documentato una associazione tra le cadute e i farmaci attivi sul SNC analizzati globalmente. Questo risultato potrebbe essere dovuto alla scarsa numerosità raggiunta nell'analisi delle singole classi farmacologiche. E' interessante notare che anche in questo caso se stratificati per età i pazienti ultraottantenni sono risultati significativamente associati a cadute mentre i più giovani no. L'associazione tra farmaci attivi sul SNC e cadute sembra da riferire ai possibili effetti collaterali come disturbi del movimento ed effetti dannosi sul sistema extrapiramidale che si sommano a quelli legati all'età come il danneggiamento dei riflessi posturali (185). Infine l'analisi multivariata ha permesso di valutare quali parametri meglio interpretavano la sincope/presincope o la caduta e quali di questi fossero meno associati o indirettamente associati ad altre covariate. E' emerso che le variabili più predittive sono state: età, sesso, malattie muscolo scheletriche e uso di farmaci attivi sul SNC per le cadute accidentali e il numero di farmaci assunto quotidianamente per le sincope.

Uno dei possibili punti di debolezza dello studio sono i possibili *bias* legati all'arruolamento nello studio di tipo non randomizzato ma sequenziale e i possibili effetti interferenti legati a fattori confondenti comuni che non possono essere identificati nell'analisi statistica. Inoltre, questo studio ha un disegno trasversale e non stima il rischio prospettivamente.

Concludendo i dati di questo studio confermano quanto osservato in precedenti studi per ciò che riguarda alcuni fattori di rischio maggiori per sincope e caduta mentre non dimostrano una significativa differenza tra caduta accidentale e sincope per altri fattori tra cui varie

comorbidità e il numero di patologie croniche oltre ai maggiori indici di funzionalità d'organo. Questi dati risultano interessanti se si considera il disegno e lo scopo dello studio. Infatti, ci consentono di individuare con l'anamnesi dei fattori di rischio legati alle cadute accidentali senza sintomatologia presincopale da verosimile causa non cardiovascolare, e la sincope/presincope. Nei pazienti che vengono visitati per perdita posturale spesso non è possibile distinguere la causa della caduta a terra in base alla sola anamnesi sia per disturbi di memoria sia per mancanza di testimonianza diretta. Tutto ciò è sempre più vero avanzando con l'età. Se i dati di questo studio saranno confermati in altre coorti sperimentali e in studi prospettici, la raccolta di dati come sesso, età, la presenza di patologie cardiache o muscolo-scheletriche, numero di farmaci e l'utilizzo di farmaci di alcune specifiche classi farmacologiche migliorerà l'inquadramento diagnostico dei pazienti con perdita posturale con o senza perdita di coscienza favorendo una più veloce gestione del percorso diagnostico al DEA con conseguente risparmio di risorse per il Sistema Sanitario Nazionale.

6.0 BIBLIOGRAFIA

- 1) Hoefnagels WA, Padberg GW, Overweg J, van der Velde EA et al. Transient loss of consciousness: the value of the history for distinguishing seizure from syncope. J Neurol 1991;238:39-43
- 2) Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, et al. Incidence and prognosis of syncope. N Engl J Med 2002;347:878-85
- 3) American Geriatric Society, British Geriatric Society: Clinical practice guidelines: prevention of falls in older persons. American Geriatrics Society, New York 2010 18:354-119
- 4) Lempert T, Bauer M, Schmidt D, Syncope: A videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. Ann Neurol. 1994;36:233-237
- 5) Ungar A, Mussi C, Del Rosso A, Abete P, et al. Diagnosis and characteristics of syncope in older patients referred to geriatric departments. J Am Geriatr Soc 2006;54:38-79
- 6) Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, et al. Incidence and prognosis of syncope. N Eng J Med 2002;347:878-85
- 7) Brignole M, Bartoletti A, Giada F, Lagi A, Wieling W, et al. A new management of syncope: prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to general hospitals. Eur Heart J 2006;27:76-82
- 8) Marta Martinez-Reig, Laura Ahmad, Gustavo Duque British Geriatrics Society. Orthogeriatric Models of Care. Best Practice Guide 2007;4:11
- 9) Soderqvist A, Miedel R, Ponzer S, et al. The influence of cognitive function on outcome after a hip fracture. J Bone Joint Surg Am. 2006;88:2115-23

- 10) Savage DD, Corwin L, McGee DL, Kannel WB, et al. Epidemiologic features of isolated syncope: the Framingham Study. *Stroke* 1985;16:626-30
- 11) Ganzeboom KS, Colman N, Reitsma JB, Shen WK, et al. Prevalence and triggers of syncope in medical students. *Am J Cardiol* 2003;91:1006-8
- 12) Colman N, Nahm K, Ganzeboom KS, Shen WK, et al. Epidemiology of reflex syncope. *Clin Auton Res* 2004;14:i9-i17
- 13) Serletis A, Rose S, Sheldon AG, Sheldon RS. Vasovagal syncope in medical students and their first-degree relatives. *Eur Heart J* 2006;27:1965-70
- 14) Alboni P, Alboni M, Bertorelle G. The origin of vasovagal syncope: to protect the heart or to escape predation? *Clin Auton Res* 2008;18:170
- 15) Ganzeboom KS, Mairuhu G, Reitsma J, Linzer M, et al. Lifetime cumulative incidence of syncope in the general population: a study of 549 Dutch subjects aged 35–60 years. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:1172-6
- 16) Brignole M, Menozzi C, Bartoletti A, Giada F, et al. A new management of syncope: prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to general hospitals. *Eur Heart J* 2006;27:76-82
- 17) Kapoor W, Snustad D, Petersen J, Wieand MS, et al. Syncope in the elderly. *Am J Med* 1986;80:419-28
- 18) Rubenstein L, Josephson KR: The Epidemiology of Falls and Syncope. *Clin Geriatr Med*, 2002;18:141-158
- 19) Shaw FE, Kenny RA, Overlap between syncope and falls in the elderly. *Postgrad Med J*, 1997;73:635-639
- 20) Scheinberg P, Blackburn I, Rich M, et al. Effects of aging on cerebral circulation and metabolism. *Arch Neurol Psych* 1953;70:77-85

- 21) Kenny RA, Traynor G, Carotid sinus syndrome-clinical characteristics in elderly patients. *Age Ageing* 1991;20:449-54
- 22) Accurso V, Winnicki M, Shamsuzzaman AS, Wenzel A, Predisposition to vasovagal syncope in subjects with blood/injury phobia. *Circulation* 2001;104:903-7
- 23) Leitch JW, Klein GJ, Yee R, et al. Syncope associated with supraventricular tachycardia: An expression of tachycardia or vasomotor response. *Circulation* 1992;85:1064-1071
- 24) Gussak I, Bjerregaard P, Hammill SC, Clinical diagnosis and risk stratification in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(6):1635-8
- 25) Grillo M, Napolitano C, Bloise R, Priori SG, La sindrome di Brugada: epidemiologia, stratificazione del rischio e management clinico. *Ital Heart J Suppl* 2002;3:919-27
- 26) Kenny R.A., Traynor G, Carotid sinus syndrome- clinical characteristics in elderly patients. *Age Ageing*, 1991;20:449-454
- 27) Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, et al. International Study on Syncope of Uncertain Etiology 2 (ISSUE 2) Group. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J* 2006;27:1085-92
- 28) Bass EB, Curtiss EI, Arena VC, Hanusa BH, et al. The duration of Holter monitoring in patients with syncope: is 24h enough? *Arch Intern Med* 1990;150:1073-8
- 29) Krahn AD, Klein GL, Tee R, Skanes AC, Detection of asymptomatic arrhythmias in unexplained syncope. *Am Heart J* 2004;148:326-32

- 30) Di Girolamo E, Di Iorio C, Leonzio L, Sabatini P, Usefulness of a tilt training program for the prevention of refractory neurocardiogenic syncope in adolescents: a controlled study. *Circulation* 1999;100:1798-801
- 31) Reybrouck T, Heidbuchel H, Van De Werf F, Ector H, Long-term follow-up results of tilt training therapy in patients with recurrent neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1441-6
- 32) Puggioni E, Guiducci V, Brignole M, Menozzi C, et al. Results and complications of the carotid sinus massage performed according to the “methods of symptoms”. *Am J Cardiol* 2002;89:599-601
- 33) Smit AAJ, Halliwill JR, Low PA, Wieling W, Topical review. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol* 1999;519:1-10
- 34) Naschitz J, Rosner I, Orthostatic hypotension: framework of the syndrome. *Postgrad Med J* 2007;83:568-74
- 35) Accurso V, Winnicki M, Shamsuzzaman AS, Wenzel A, et al. Predisposition to vasovagal syncope in subjects with blood/injury phobia. *Circulation* 2001;104:903-7
- 36) Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, Sutton R, Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1986;1:1352-5
- 37) Krahn A, Klein G, Norris C, Yee R, The etiology of syncope in patients with negative tilt table and electrophysiologic testing. *Circulation* 1995;92:1819-24
- 38) Croci F, Brignole M, Alboni P, Menozzi C, et al. The application of a standardized strategy of evaluation in patients with syncope referred to three Syncope Units. *Europace* 2002;4:351-6

- 39) Krahn A, Klein G, Norris C, Yee R, The etiology of syncope in patients with negative tilt table and electrophysiologic testing. *Circulation* 1995;92:1819-24
- 40) Kinlay S, Leitch JW, Neil A, Chapman BL, et al. Cardiac event recorders yield more diagnoses and are more cost-effective than 48-hour Holter monitoring in patients with palpitations. A controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996;124:16-20
- 41) Linzer M, Pritchett EL, Pontinen M, McCarthy E, et al. Incremental diagnostic yield of loop electrocardiographic recorders in unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1990;66:214-9
- 42) Schuchert A, Maas R, Kretzschmar C, Behrens G, Kratzmann I, et al. Diagnostic yield of external loop recorders in patients with recurrent syncope and negative tilt table test. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1837-40
- 43) Rockx MA, Hoch JS, Klein GJ, Yee R, et al. Is ambulatory monitoring for “community-acquired” syncope economically attractive? A cost-effectiveness analysis of a randomized trial of external loop recorders versus Holter monitoring. *Am Heart J* 2005;150:1065
- 44) Moya A, Brignole M, Sutton R, Menozzi C, et al. Reproducibility of electrocardiographic findings in patients with neurally-mediated syncope. *Am J Cardiol* 2008;102:1518-23
- 45) Rothman SA, Laughlin JC, Seltzer J, Walia JS, et al. The diagnosis of cardiac arrhythmias: a prospective multi-center randomized study comparing mobile cardiac outpatient telemetry versus standard loop event monitoring. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:241-7
- 46) Del Rosso A, Bartoli P, Ieri A, Syncope in the elderly *Am J Cardiol*. 2005 15;96:1431-1435

- 47) Lewis Lipsitz, Frances Pluchino, Jeanne Wei, Kenneth Minaker Cardiovascular responses in elderly (older than 75 years) persons with syncope J Am Geriatr Soc, 1994;42:426-436
- 48) Davies AG, Kenny RA, Frequency of neurologic complications following carotid sinus massage. Am J Cardiol 1998;81:1256-7
- 49) Eagle KA, Black HR, Cook EF, Goldman L, Evaluation of prognostic classification for patients with syncope. Am J Med 1985;79:455-60
- 50) Close J, Ellis M, Hooper R, Gluksman E, et al. Prevention of falls in the elderly (PROFET) randomized controlled trial. Lancet 1999;353:93-7
- 51) Bartoletti A, Fabiani P, Adriani P, et al. Hospital admission of patients referred to the Emergency Department for syncope. A single-hospital prospective study based on the application of the European Society of Cardiology guidelines on syncope. Eur Heart J 2006;27:83-88
- 52) Savage DD, Corwin L, McGee DL, Kannel WB, et al. Epidemiologic features of isolated syncope: the Framingham Study. Stroke 1985;16:626-30
- 53) Brignole M, Evaluation of Guidelines in Syncope Study 2, Epidemiologic features of isolated syncope: the Framingham Study. Stroke 1985;16:626-30
- 54) Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, et al. Role of autonomic reflexes in syncope associated with paroxysmal atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 1993;22:1123-1129
- 55) Soteriades ES, et al. Incidence and Prognosis of Syncope. N Eng J Med, 2002; 347:878-885
- 56) Silverstein MD, Singer DE, Mulley AG, Thibault GE, et al. Patients with syncope admitted to medical intensive care units. J AMA 1982;248:1185-9

- 57) Cellai T, Del Rosso A, Malin N, Mussi C, et al. for GIS study of SIGG. Syncope in the elderly J Am Coll Cardiol 1999;19:114-119
- 58) Shen WK (SEEDS). A multidisciplinary approach to syncope. 2004;110:3636-3645
- 59) Ungar A, Cellai T, Malin N, Mussi C, Del Rosso A, La sincope nell'anziano. Risultati del gruppo di studio sulla sincope nell' anziano della SIGG. Giorn Gerontol, 2002;50:401-409
- 60) Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F, Brignole M, Del Rosso A, et al. "The Italian Protocol": a simplified head-up tilt test potentiated patients with unexplained syncope. Italian J Cardiol 2000;1:226-31
- 61) Camfield PR, Camfield CS, Syncope in childhood: a case control clinical study of the familial tendency to faint. Can J Neurol Sci 1990;17:306-308
- 62) Blair Grubb, Syncope: a diagnostic and therapeutic challenge from American Heart Association Congress, Scientific session, 2000
- 63) J.J. Blanc, C L'Her, Prospective evaluation and outcome of patients admitted for syncope over a 1 year period European Heart Journal 2002; 23: 815-820
- 64) U.O.C. Geriatria, P.O. Treviso, ULSS 9 congresso Le cadute in geriatria 2004
- 65) Del Greco M, Cozzio S, Scillieri M, Longo M, I risultati dello studio ECSIT (Epidemiologia e Costi della Sincope in Trentino). Trento Cardiologia 2001:141-143
- 66) Shillinger M, Domanivits, Admission for Syncope : evaluation, cost and prognosis. Wien Klin. Wochenschr 2000;112:835-841

- 67) Baumann MR, Strout TD, Triage of geriatric patients in the Emergency Department: validity and survival with the Emergency Severity Index. *Ann Emerg Med* 2007;49:234-40
- 68) Isaac B. A study of fall in elderly patients. *Gerontology*, 1985;28:24-28
- 69) Catherine Sherrington, Julie C. Whitney, Stephen R. Lord, Robert D. Herbert, The Effects of Exercise on Falls in Elderly Patients. A Preplanned Meta-analysis of the FICSIT Trials *J Am Geriatr Soc* 2008;56:2234–2243
- 70) Tinetti ME, Williams CS, Falls, injuries due to falls, and risk of admission to a nursing home. *N Engl J Med*. 1997;337:1279-1284
- 71) ICD-9-CM Diagnosis Codes > Supplementary Classification Of External Causes Of Injury And Poisoning E000-E999, 2012
- 72) Close JC. How can you prevent falls and subsequent fractures? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27:821-34
- 73) Camfield PR, Camfield CS, Syncope in childhood: a case control clinical study of the familial tendency to faint. *Can J Neurol Sci* 1990;17:306-308
- 74) Smith J, Reducing the risk of falls in our health care organization. Joint Commission Resources. Oakbrook Terrace, 2005
- 75) Rubenstein LZ, Josephson KR. The Epidemiology of Falls and Syncope. *Clin Geriatr Med*, 2002;18:141-158
- 76) Cummings RS, Nevit MC, Kidd S. Forgetting Falls, The Limited Accuracy of Recall of Falls In the Elderly. *JAGS*, 1988;36:613- 616
- 77) Manuale Merck di Geriatria sezione 2. Cadute fratture e traumatismi 2000;12:150-154
- 78) Dati archivi ISTAT. <http://www.istat.it/it/archivio/anziani>

- 79) Linee di indirizzo e requisiti minimi regionali per l'implementazione di un sistema per la prevenzione e la gestione del rischio caduta del paziente degente in ospedale o in RSA-RSD (Decreto N° 7295 del 22/7/2010 della Regione Lombardia).
- 80) Tinetti ME, Preventing Falls in Elderly Persons. NEJM, 2003;348:41-9
- 81) Mader SL, Josephson KR, Rubenstein LZ, Low prevalence J Am Geriatr Soc 1994;42:426-36
- 82) Chiari P., Mosci D., Fontana S, "Valutazione degli strumenti di misura del rischio di caduta dei pazienti", Assistenza infermieristica e Ricerca, 2004;21.3:117-124
- 83) Marottoli RA, Berkman LF, Cooney LM, Decline in Physical Function following Hip Fracture. JAGS, 1992;40:861-866
- 84) Rodrigues P, Jeanne Wei, Kenneth Minaker Fall-related factors. Rev Saúde Pública 2002;36:709-16
- 85) Rubenstein, Alan S, Robbins C, Karen R. Josephson, The Value of Assessing Falls in an Elderly Population: A Randomized Clinical Trial Ann Intern Med. 1990;113:308-316.
- 86) Ganz DA, Higashi T, Rubenstein LZ, Monitoring falls in cohorte studies of community-dwelling older people: effect of the recall intervall. J Am Geriatr Soc. 2005;53(12):2190-4
- 87) Tinetti Me, Speechley M, Ginter SF, Risk factors for falls among elderly person living in the community. N Engl J Med. 1988;319:1701-1707
- 88) Gill TM, Allore HG, Holford TR, Guo Z, Hospitalization, restricted activity, and the development of disability among older persons. J AMA. 2004;292:211-524

- 89) O'Loughlin JL, Robitaille Y, Bolvin JF, Soissa S. Incidence of and risk factors for falls and injurious falls among the community-dwelling elderly. *Am J Epidemiol.* 1993;137:342-54
- 90) Kenny RA. Falls in the Elderly. *Giorn Gerontol* 2002;50:410-414
- 91) Tinetti ME, Mendes de Leon CF, Donchette JT, Baker D. Fear of falling and fall related efficacy. *J Gerontol* 1994;49:140-7
- 92) Bagordo F, Erroi R, Liaci D, Longo M, et al. Prevenzione cadute Ig Sanità Pubbl. 2005;61(2):117-32
- 93) Savage DD, Corwin L, McGee DL, Kannel WB, et al. Epidemiologic features of isolated syncope: the Framingham Study. *Stroke* 1985;16:626-30
- 94) Guideline for the prevention of falls in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2001;49(5):664-72
- 95) Day SJ, Altman DG. Statistics notes: blinding in clinical trials and other studies. *BMJ.* 2000;321:504
- 96) Bath PA, Morgan K. Differential risk factor profiles for indoor and outdoor falls in older people living at home in Nottingham, UK. *Eur J Epidemiol.* 1999;15(1):65-73
- 97) Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people. A systematic review and meta-analysis I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47:30-9
- 98) Evans WJ. What is sarcopenia? *J Gerontol Med Sci* 1995;50:5-8
- 99) Klitgaard H, Mantoni M, Schiaffino S et al. Function, morphology and protein expression of ageing skeletal muscle: a cross-sectional study of elderly men with different training backgrounds. *Acta Physiol Scand* 1990;140:41-54

- 100) Yoshikawa TT. Quantity Versus Quality of Life: How Do We Decide? *Journal of the American Geriatrics Society* 2004;52:314-5
- 101) Ettinger WH Jr, Burns R, Messier S, et al. A randomised trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis: the Fitness Arthritis and Seniors Trial (FAST). *J AMA* 1997;277:25–31
- 102) Rubenstein LZ, Josephson KR. Falls and their prevention in elderly people: what does the evidence show? *Med Clin North Am.* 2006;90:807-24
- 103) Chou WC, Tinetti ME, King MB, Irwin K, Fortinsky RH, Department of Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA *J Gen Intern Med* 2006;21:117-22
- 104) Huang AR, Mallet L, Rochefort CM, Egualé T, et al. Medication-related falls in the elderly: causative factors and preventive strategies. 2012;29:359-76
- 105) Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:30-9
- 106) van der Velde, Stricker BH, Pols HA, van der Cammen TJ. Risk of falls after withdrawal of fall-risk-increasing drugs: a prospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:232-7
- 107) Thibaud M, Tournoux-Facon C, Brèque C, Rigaud AS et al. Estimation of the risk factors for falls in the elderly: can meta-analysis provide a valid answer? *Geriatr Gerontol Int* 2013;13:250-63
- 108) Woolcott J, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM, Marra CA. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med* 2009;169:1952-60

- 109) Tinetti M, Baker DI, McAvay G, Claus EB, et al. A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. *N Engl J Med* 1994;331:821-7
- 110) O'Connor M, Gallagher P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing: criteria, detection and prevention. *Drugs Aging* 2012;29:437-52
- 111) American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:616-31
- 112) Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Pharmacol Therapeut* 2008;46:72-83
- 113) Roubenoff R. Sarcopenia: a major modifiable cause of frailty in the elderly. *J Nutr Health Aging* 2000;4:140-2
- 114) Alireza Moayyeri, Akbar Soltani, Nasibeh K Tabari, Mohsen Sadatsafavi, Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-50
- 115) Geusens P, Dequeker J, Verstraeten A, Consensus Development Statement. Who are candidates for prevention and treatment for osteoporosis? *Osteop Int* 1997;7:1-6
- 116) Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. NIH Consensus Statement Online 2000;27-29;17:1-36
- 117) Matkovic V, Fontana D, Tominac C et Al. Factors that influence peak bone mass formation: a study of calcium balance and the inheritance of bone mass in adolescent females. *Am J Clin Nutr* 1990;52:878-84
- 118) Cumming SR, Nevitt MC. A hypothesis: the cause of hip fractures. *J Gerontol* 1989;44:M107-11

- 119) Schneider DL. Vitamin D and skeletal health. *Curr Opin Endocrinol Diab* 2006;13:483-90
- 120) Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, et al. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. 2009; 44:112-126
- 121) Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *Br Med J* 2003;326:469-75
- 122) Kapoor W, Peterson J, Wieand HS, Karpf M. Diagnostic and prognostic implications of recurrences in patients with syncope. *Am J Med* 1987;83:700-708
- 123) Lord SR, March LM, Cameron ID, Cumming RG, et al. Differing risk factors for falls in nursing home and intermediate-care residents who can and cannot stand unaided. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:1645-50
- 124) Shaw FE, Kenny RA. Overlap between syncope and falls in the elderly. *Postgrad Med J*. 1997;73:635-639
- 125) Van der Velde N, van den Meiracker AH, Pols HA, Withdrawal of fall-risk-increasing drugs in older person. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:734-9
- 126) Corsonello A, Pedone C, Corica F, Mussi C: Concealed adverse drug reactions in elderly hospitalized patients. Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano (GIFA) Investigators. *Arch Intern Med* 2005;165:790-5
- 127) Ebert, SN, Liu XK, Woosley RL. Female gender as a risk factor for drug-induced cardiac arrhythmias: evaluation of clinical and experimental evidence. *J Womens Health* 1998;7:547-57

- 128) Pierre B, Breard L, Marie O, Poret F. The diagnosis of cardiac arrhythmias: a prospective multi-center randomized study comparing mobile cardiac out patient telemetry. J Cardiovasc Eletrophysiol 2007;18:241-7
- 129) American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel: American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2012;60:616-31
- 130) Bartoletti A, Del Rosso A. Notizie dal 1° Congresso Multidisciplinare sulla sincope. G Ital Aritmol Cardiosim 2003
- 131) Studio prospettico Ospedale S. Carlo Borromeo a Milano 2007;
- 132) Kapoor W, Peterson J, Wieand HS, Karpf M. Diagnostic and prognostic implications of recurrences in patients with syncope. Am J Med 1987;83:700-708
- 133) Ungar A et al. La sincope nell'anziano: Risultati preliminari del "LONGITUDIAL GIS STUDY". Giornale di Gerontologia 2003;51:349
- 134) Kenny RA. Syncope in the Elderly. Diagnosis, Evaluation and Treatment. J Cardiovasc Electrophysiol 2003;14S:S74-S77
- 135) Disertori M, Brignole M, Menozzi C et al. Management of syncope referred for emergency to general hospitals. Europace 2003;5:283-291
- 136) McIntosh SJ, da Costa D, Kenny R.A. Outcome of an integrated approach to the investigation of dizziness, falls and syncope in elderly patients referred to a syncope clinic. Age and Ageing, 1993;22:53-58
- 137) Ammirati F, Colivicchi F, Minardi G. Gestione della sincope in ospedale: lo Studio OESIL (Osservatorio epidemiologico della sincope della Sincope nel Lazio). G Ital Cardiol, 1999;29:533-9

- 138) Davies A J, Kenny R A: Frequency of neurologic complications following carotid sinus massage. *Am J Cardiol*, 1998;15:1256-7
- 139) Giovanni Foglia-Manzillo, Maura Francese, Roberto Maggi La Syncope Unit: un nuovo modello organizzativo per la gestione del paziente con sincope.
- 140) Armstrong VL, Lawson J, Kamper AM, Kenny RA: The implantable loop recorder in the investigation of unexplained syncope in older people. *Age and Ageing*, 2003;32:185-188
- 141) Ungar A, Mussi C, Del Rosso A, Noro G, et al. Diagnosis and characteristic of syncope in older patients referred to geriatric departments. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:1531-6
- 142) Moya A, Sutton R, Ammirati F, Fabrizio Ammirati, Task force for the diagnosis and management of syncope, European Society of Cardiology (ESC) Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009) *Eur Heart J* 2009;30:2631-71
- 143) Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002;347:878-85
- 144) Zulli L, Franzi E, Belli M, et al Gestione della sincope il pronto soccorso Istituto U.O.C. Medicina D'Urgenza e Pronto Soccorso ACO S.F.N-Roma-DEA 2000;119:47
- 145) Del Rosso A, Alboni P, Brignole M, Menozzi C et al. Relation of clinical presentation of syncope to the age of patients. *Am J Cardiol*. 2005 Nov 15;96:1431-1435
- 146) Kapoor WN Diagnostic evaluation of syncope *Am J Med* 1991;90-91
- 147) Tinetti ME. Preventing falls in elderly persons. *N Engl J Med* 2003;348:41-9

- 148) Chu LW, Chi I, Chiu AYY. Incidence and predictors of falls in the Chinese elderly. *Ann Acad Med Singapore*. 2005;34(1):60-72
- 149) Bueno Cavanillas A, Padilla Ruiz F, Peinado Alonso C, et al. Factores de riesgo de caídas en una población anciana institucionalizada. Estudio de cohorte prospectivo. *Med Clin (Barc)*. 1999;112:10-5
- 150) Rubenstein LZ. Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention. *Age and Ageing* 2006;35:S2
- 151) Kihlgren A, Wimo A, Mamhidir AG: Older patients referred by community nurses to emergency departments - a descriptive cross-sectional follow-up study in a Swedish context. *Scand J Caring Sci* 2013;15:67-49
- 152) Gill TM, Gahbauer EA, Lin H, Han L, Allore HG: Comparisons between older men and women in the trajectory and burden of disability over the course of nearly 14 years. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:280-6.
- 153) Dati ISTAT. http://www.istat.it/it/files/2012/12/volume_popolazione_legale_XV_censimento_popolazione.pdf
- 154) Hartholt KA, Polinder S, Van der Cammen TJ, Panneman MJ, et al. Costs of falls in an ageing population: a nationwide study from the Netherlands (2007-2009). *Injury* 2012;43:1199-203
- 155) Gray LC, Peel NM, Costa AP, Burkett E, et al. Older Patients in the Emergency Department: Findings From the interai Multinational Emergency Department Study. *Annals of Emergency Medicine* 2013;S0:196
- 156) Tinetti ME. Multifactorial fall-prevention strategies: time to retreat or advance. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1563-1565

- 157) Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M: Polypharmacy, Adverse DrugRelated events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann of Internal Medicine* 2001; 38:6
- 158) Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL: Emergency Hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *The New England Journal of Medicine* 2011;365:2002-12
- 159) Ignazio Grattagliano, Luigi Santoiemma, Gaetano D'Ambrosio Le interazioni farmacologiche pericolose: il ruolo del fegato e le implicazioni cliniche per la *Medicina Generale* 2006;9:17-25
- 160) Anderson GD Sex and racial differences in pharmacologi-cal response: where is the evidence? *Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. J Womens Health (Larchmt)* 2005;14:19-29
- 161) Grattagliano I, Portincasa P, D'Ambrosio G, et al. Avoiding drug interactions: Here's help. *J Fam Pract* 2010;59:322-29
- 162) Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WH, Sherrington C, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD007146
- 163) Tromp AM, Pluijm SMF, Smit JH, et al. Fall-risk screening test: a prospective study on predictors for falls in community-dwelling elderly. *J Clin Epidemiol* 2001;54:837–844
- 164) Menozzi C, Brignole M, Garcia-Civera R, et al.: Mechanism of syncope in patients with heart disease and negative electrophy-siological test. *Circulation* 2002;105:2741-2745

- 165) Bartoletti A, Del Rosso A, Notizie dal I Congresso Multidisciplinare sulla Sincope, G Ital Aritmol Cardiotim 2003;2:94-95
- 166) Colivicchi F, Ammirati F, Melina D, Guido V, Imperoli G, Santini M. Development and prospective validation of a risk stratification system for patients with syncope in the emergency department: the OESIL risk score. Eur Heart J 2003;24:811-19
- 167) Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American college of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert. J AM Coll Cardiol 2003;42:1687-713
- 168) Task Force on syncope, European Society of Cardiology: Guidelines on management diagnosis and treatment of syncope. Eur Heart J 2004;25:2054-2072
- 169) Grubb BP, Kosinski DJ, Boehm K, Kip K. The tachycardia syndrome: a neurocardiogenic variant identified during head-up tilt table testing. Pacing Clin Electrophysiol 1997;20:2205-12
- 170) Leitch JW, Klein GJ, Yee R, Leather RA, Kim YH. Syncope associated with supraventricular tachycardia: an expression of tachycardia or vasomotor response Circulation 1992;85:1064-71
- 171) Crane SD. Risk stratification of patients with syncope in an accident and emergency department. Emerg Med J 2002;19:23-7
- 172) Sheldon R, Connolly S, Rose S, Klingenhoben T, Krahn A, Morillo C, Talajic M, Ku T, Fouad-Tarazi F, Ritchie D, Koshman ML; POST Investigators. Prevention of Syncope Trial (POST): a randomized, placebo-controlled study of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope. Circulation 2006;113:1164-70

- 173) Sheldon R, Rose S, Flanagan P, Koshman ML, Killam S. Effect of beta blockers on the time to first syncope recurrence in patients after a positive isoproterenol tilt table test. *Am J Cardiol* 1996;78:536-9
- 174) Gronda M, Magnani A, Occhetta E, et al. Electrophysiologic study of atrioventricular block and ventricular conduction defects. *G ItalCardiol* 1984;14:768-773
- 175) British national formulary, Guida all'uso dei farmaci 4 edizione p.68, Lavis, agenzia italiana del farmaco, 2007;156:1127-72
- 176) Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59
- 177) Brunton, Lazo, Parker, Goodman & Gilman - Le basi farmacologiche della terapia 11/ed, McGraw Hill, 2006, ISBN 978-88-386-3911-1
- 178) Chang Cm, Wu EC, Chang IS, Lin KM: Benzodiazepine and risk of hip fractures in older people: a nested case-control study in Taiwan. *Am J Geriatric Psychiatry* 2008;158:686-692
- 179) Khong TP, de Vries F, Goldenberg JSB, Klungel OH, Robinson NJ, Ibáñez L, Petri H: Potential Impact of Benzodiazepine Use on the Rate of Hip Fractures in Five Large European Countries and the United States. *Calcif.Tissue Int* 2012; 91:24-31
- 180) Sikdar K, Dowden J, Alaghebandan R, MacDonald D, Wang P, Gadag V: Adverse Drug Reactions in Elderly Hospitalized Patients: a 12-Year Population-Based Retrospective Cohort Study. *The Annals of Pharmacotherapy* 2012;46:960-71
- 181) Mahoney J, MD, Webb M, PharmD, CGP, Gray S, MS: Zolpidem Prescribing and Adverse Drug Reactions in Hospitalized General Medicine Patients at a Veterans

Affairs Hospital. The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy 2004
March, Volume 2, Number 1

- 182) Hanlon J, Boudreau R, Roumani Y, Newman A, Ruby C, Wright R, Hilmer S, Shorr R, Bauer D, Simonsick E, Studenski S: Number and Dosage of Central Nervous System Medications on Recurrent Falls in Community Elders: The Health, Aging and Body Composition Study. Journal of Gerontology 2009;4:492-498
- 183) Echt A, Samelson E, Hannan M, Dufour A, Berry S: Psychotropic drug initiation or increased dosage and the acute risk of falls: a prospective cohort study of nursing home residents. BMC Geriatr 2013;13:19
- 184) Wierenga P, Buurman B, Parlevliet J, Van Munster B, Smorenburg S, Inouye S, De Rooij S: Association between Acute Geriatric Syndromes and Medication-Related Hospital Admissions. Drugs Aging 2012;29:691-699
- 185) Walker MC, Patsalos PN: "Clinical pharmacokinetics of new antiepileptic drugs on CNS." Pharmacol Ther 1999;67:351-384